

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Descontinuação de Medicamentos**

## **Não Conformidades nas Boas Práticas de Fabrico**

**Joana Patrícia Rodrigues Godinho**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Descontinuação de Medicamentos  
Não Conformidades nas Boas Práticas de Fabrico**

**Joana Patrícia Rodrigues Godinho**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professor Doutor Rui Miguel Dias Loureiro**

**2017**



# Resumo

Ao longo dos anos, a Indústria Farmacêutica tem sofrido profundas alterações no que respeita à inovação técnico-científica. Neste contexto, impõe-se perceber o modo de como é garantida a qualidade dos medicamentos e como se encontra este sistema envolvido nos diversos intervenientes do circuito do medicamento.

Atualmente, os medicamentos são obrigatoriamente produzidos por unidades industriais altamente qualificadas e autorizadas pelas entidades reguladoras competentes, cabendo a ambos a garantia da aplicação de padrões de qualidade exigentes. Este sistema de qualidade é constituído por várias diretrizes produzidas pelas entidades reguladoras envolvidas, com vista à integração num conjunto de *guidelines* presentes no sistema de Boas Práticas de Fabrico. Quando são verificadas não conformidades nas Boas Práticas de Fabrico, o sistema de qualidade é quebrado, sendo instauradas ações corretivas e preventivas. Se estas ações não forem efetivamente implementadas, a unidade industrial em causa, vê suspensa esta autorização, sendo proibida a comercialização do medicamento, com consequente descontinuação do mesmo. Perante isto, estuda-se o impacto da descontinuação do medicamento na Saúde Pública, sendo que quando se constata que o medicamento descontinuado é crítico para a Saúde Pública e se revela de extrema importância para uma determinada terapêutica, a autorização do mesmo é revista a título excecional.

A presente monografia engloba uma explicação de como cooperam e funcionam estes intervenientes entre si, expondo as normas vigentes na Comunidade Europeia, com vista à implementação de um sistema de qualidade exigente. É também apresentado e discutido um caso real, relativamente à descontinuação dos medicamentos produzidos na empresa *Pharmaceutics International Inc* no decorrer de não conformidades com as Boas Práticas de Fabrico implementadas.

Orientador: Doutor Rui Miguel Dias Loureiro (catedrático)

**Palavras-chave:** Boas Práticas de Fabrico; Descontinuação de medicamentos; Qualidade dos medicamentos; Farmacovigilância; Pharmaceutical International Inc.

# Abstract

Over the years, the Pharmaceutical Industry has passed through deep scientific and technical changes, in what concerns to innovation. In this context, it is of most importance to understand the way the drug quality is assured and how this system is involved over the different intervenients of the drug circuit.

Presently, drugs must all be produced by highly qualified industrial unities, which are legally authorized by the competent legal authorities. Both must assure high patterns of quality as their demand. This system of quality is composed by several rules produced by regulatory entities involved, with the final objective to promote several guidelines, which can be found in the Quality System. When non conformities are found within the Quality System, the quality system is interrupted and are instaured several corrective and preventive measures. If these measures were not effectively implemented, the industrial unity in cause, will have suspended this authorization, with the drug commercialization forbidden and consequent discontinuation. Over this fact, it is studied the drug discontinuation impact within the Public Health. When it is verified that the drug discontinuation is critical to the Public Health and is revealed of uttermost importance to a certain therapeutic, that legal authorization is reviewed exceptionally.

The present monography has the main objective to explain how these intervenients work and coop between them, exposing the vigent norms within the European Community, so high exigent quality system is implemented. It will also be presented and discussed a real case related to drug discontinuation, produced by the *Pharmaceutics International Inc.* company, concerned to non conformities to the Good Manufacturing Practices implemented.

**Keywords:** Good Manufacturing Practices; Withdrawn Drugs; Drug Quality; Pharmacovigilance; Pharmaceutical International Inc.

# Agradecimentos

Esta monografia traduz o culminar de uma caminhada, o percorrer de um sonho, que teria sido bem mais difícil sem a ajuda, colaboração e amizade de um conjunto de pessoas. Portanto, não quero deixar de reconhecer e agradecer a todos aqueles que contribuíram e possibilitaram a consecução desta jornada.

Ao meu orientador, Professor Doutor Rui Loureiro, pela paciência e espírito de entreajuda demonstrados, pelos seus vastos conhecimentos e pela flexível e aberta forma de encarar e lidar com todas as situações;

Às minhas colegas de curso, Joana Lima, Inês Beato, Joana Brito e Joana Maia, por todo o apoio, motivação, amizade e carinho despendidos ao longo da realização deste Mestrado;

A todos os meus amigos que sempre me incentivaram e demonstraram que seria possível;

Por fim um especial agradecimento, com muito carinho, aos meus pais e irmã pela força, confiança, e incentivo demonstrados, não só na realização deste trabalho, mas durante todo curso de mestrado. Ao meu amigo e namorado, Telmo Galvão, um especial agradecimento pela compreensão, carinho e encorajamento ao longo deste meu percurso.

# Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AIM/PN – Autorização de Introdução no Mercado por Procedimento Nacional

ANC – Autoridade Nacional Competente

API - *Active Pharmaceutical Ingredient* / Ingrediente Farmacêutico Activo

AQL – Qualidade Aceitável

BPL – Boas Práticas de Laboratório

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CAT - Comité para Terapias Avançadas

CDER – *Center for Drug Evaluation and Research*

CE – Comissão Europeia

CE/ EEE – Comunidade Europeia e Espaço Económico Europeu

CEP – Farmacopeia Europeia

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use* / Comité para Medicamentos de Uso Humano

COMP - Comité dos Medicamentos Orfãos

CTD – *Common Technical Document*

CVMP - Comité de Medicamentos de Uso Veterinário

DCI – Denominação Comum Internacional

DCP – Procedimento Descentralizado

EDQM – *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare*

EEE – Espaço Económico Europeu

EMA – *European Medicines Agency*/ Agência Europeia do Medicamento

EPAR – Relatório Público Europeu de Avaliação

EUA – Estados Unidos da América



FDA – *Food and Drug Administration* / Administração de Alimentos e Medicamentos

FI – Folheto Informativo

HMPC - Comité de Medicamentos à Base de plantas

ICH - *International Conference on Harmonisation*

INFARMED I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

ISO - *International Organization for Standardization*

MHRA – *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*

MJA – Auditorias de Reconhecimento Mútuo

MRP – Procedimento de Reconhecimento Mútuo

MSS – *Market Surveillance Studies*

MUH – Medicamentos de uso humano

OCDE - *Organisation for Economic Co-operation and Development*

OMCL - *Official Medicines Control Laboratoires* / Laboratórios Oficiais Europeus

OMS - Organização Mundial de Saúde

PDCO - Comité Pediátrico

PII – *Pharmaceutics International Inc.*

PIC - *Pharmaceutical Inspection Co-operation*

PIC/ S – *Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme* / Programa de Cooperação e Inspeção Farmacêutica

PRAC - Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância

PTS – Estudos de Aptidão Interlaboratorial

QP – *Quality Person*

QM – *Quality Management Programme*

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RPS – Relatório Periódico de Segurança

SGQ - Sistema de Gestão da Qualidade

SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância

SOC – Classe de Sistemas de Órgãos

UE – União Europeia

URF – Unidade Regional de Farmacovigilância.

## Índice:

1	Introdução .....	11
2	Regulamentação do Medicamento .....	14
2.1	Autoridades e Organizações Nacionais e Internacionais .....	14
2.1.1	Agência Europeia do Medicamento (EMA) .....	14
2.1.2	<i>Food and Drug Administration</i> (FDA) .....	15
2.1.3	INFARMED I.P. ....	16
2.1.4	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> (ICH).....	17
2.1.5	<i>Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme</i> (PIC/S) .....	17
2.2	Autorização de Introdução no Mercado .....	18
2.2.1	Titulares de AIM.....	19
2.3	Inspeção a fabricantes .....	20
2.4	Rede europeia de laboratórios oficiais .....	21
2.4.1	<i>Quality Management Programme</i> .....	22
2.4.2	Programa europeu de supervisão da qualidade de medicamentos centralizados ( <i>CAP Sampling &amp; Testing Programme</i> ) .....	22
2.4.3	Programa europeu de supervisão da qualidade de medicamentos de reconhecimento mútuo/descentralizado ( <i>MRP/DCP Post Marketing Surveillance Scheme</i> ) .....	23
2.4.4	<i>Market Surveillance Studies</i> (MSS).....	23
2.4.5	Estudos de aptidão interlaboratorial ( <i>Physico-chemical and Biological PTS</i> ) .....	24
3	Qualidade dos medicamentos .....	25
3.1	Controlo e Garantia de Qualidade.....	27
3.2	Sistema de Qualidade Farmacêutico .....	28
3.3	Supervisão da qualidade dos medicamentos.....	30
3.3.1	Visão geral da supervisão do mercado Nacional .....	32
3.3.2	Supervisão da qualidade nos medicamentos genéricos .....	32
3.4	Alertas de Qualidade .....	34
4	Farmacovigilância.....	35
4.1	Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) .....	36
4.1.1	Monitorização de RAM .....	37
4.1.2	Notificações de RAM .....	37
4.2	Gestão de Risco de Segurança .....	39
4.3	Relatórios Periódicos de Segurança.....	39
4.4	Medicamentos sujeitos a monitorização adicional .....	40
5	Boas Práticas de Fabrico .....	41
5.1	Guia das Boas Práticas de Fabrico .....	42
5.1.1	Gestão da Qualidade .....	43
5.1.2	Pessoal.....	43
5.1.3	Instalações e equipamentos.....	43
5.1.4	Documentação.....	44
5.1.5	Fabrico .....	44
5.1.6	Controlo de Qualidade .....	45
5.1.7	Subcontratação do fabrico e análise.....	45
5.1.8	Reclamações e recolha de produtos .....	45
5.1.9	Auto-inspeção .....	46
5.2	Gestão de Risco da Qualidade .....	46

5.3	Inspeções a Boas Práticas de Fabrico .....	47
6	Descontinuação de medicamentos por não conformidades nas Boas Práticas de Fabrico – Caso “ <i>Pharmaceutics International Inc.</i> ” .....	48
6.1	Processo de Inspeção e Suspensão de AIM .....	48
6.2	AMMONAPS .....	50
6.2.1	Indicação terapêutica .....	50
6.2.2	Contextualização farmacológica .....	51
6.2.3	Controlo de Qualidade no AMMONAPS .....	52
6.2.4	Alternativas terapêuticas .....	53
6.2.5	Relação benefício-risco .....	54
6.2.6	Conclusões acerca da não-conformidade .....	55
6.3	LUTINUS .....	55
6.4	DUTASTERIDA ACTAVIS .....	56
6.5	SOLICOL D3 .....	57
6.6	Decisão Final .....	57
7	Conclusões .....	58
	Referências Bibliográficas .....	60

### **Índice de Figuras:**

Figura 2.1	Circuito do medicamento de uso humano.....	19
Figura 3.1	Representação hierárquica da qualidade.....	27
Figura 3.2	Representação gráfica das acções de supervisão na área farmacêutica realizadas a nível Nacional.....	31
Figura 3.3	Representação gráfica das acções de supervisão a medicamentos genéricos e não genéricos realizadas a nível Nacional.....	32
Figura 3.4	Representação gráfica relativa às não conformidades encontradas em medicamentos genéricos e não genéricos, a nível nacional.....	33
Figura 4.1	Representação gráfica relativa às notificações de RAM recebidas no SNF.....	39

### **Índice de Tabelas:**

Tabela 3.1	Actividades técnicas presentes no ICH Q10, para produtos novos e os existentes, ao longo dos seus ciclos de vida.....	28
Tabela 5.1	Princípios constituintes da Parte I do Guia de BPF.....	43

# 1 Introdução

A presente monografia centra-se na importância da implementação de um eficaz e exigente Sistema de Qualidade e de Boas Práticas de Fabrico de medicamentos para uso humano, demonstrando o estado geral e atual das mesmas, a importância da sua constante atualização, harmonização regulatória e supervisão, de modo a ser alcançada uma evolução contínua da garantia da qualidade, segurança e eficácia na obtenção do produto final que chega ao consumidor, repercutindo-se na qualidade de vida da sociedade em geral.

São explorados os temas relativos à regulamentação do medicamento, estabelecendo-se quais as autoridades reguladoras competentes envolvidas em todo o processo do ciclo de vida do medicamento; É também feito um enquadramento com os Sistemas de Qualidade atuais e aprofundada a importância que as inspeções e supervisões de controlo de qualidade apresentam no âmbito farmacêutico; É abrangido o tema da farmacovigilância, indissociável da temática relativa à descontinuação de medicamentos, onde se introduz os temas de eficácia e segurança do medicamento, monitorização das mesmas, e, o modo como são tratados os casos de reações adversas a medicamentos; Posteriormente, é desenvolvido o tema relativo ao sistema de Boas Práticas de Fabrico, parte integrante do tema deste trabalho; Por fim, é exposto um caso real e recente, relativo à empresa farmacêutica norte-americana *Pharmaceutics International Inc.*, onde foram descontinuados os medicamentos comercializados e produzidos na sua unidade industrial, devido a comprovadas não conformidades com as Boas Práticas de Fabrico exigidas no fabrico dos medicamentos.

O exercício da atividade farmacêutica e o elevado grau de responsabilidade que lhe está inerente nas funções que lhe são impostas relativamente à produção de medicamentos e à avaliação e manutenção da qualidade e segurança dos

medicamentos comercializados, requer uma estreita e constante verificação da conformidade dos mesmos, de modo a salvaguardar a Saúde Pública.<sup>1</sup>

A saúde dos cidadãos está dependente do acesso a medicamentos no mercado que apresentem elevados padrões de qualidade, segurança, eficácia e acessibilidade.

Atualmente, a Indústria Farmacêutica vê-se desafiada a integrar conhecimentos técnico-científicos inovadores e princípios de excelência ao nível da gestão da qualidade e segurança para melhor responder aos desafios que se impõem.

Neste contexto, cabe às entidades reguladoras competentes a integração proativa neste progresso técnico-científico no que respeita ao âmbito legislativo e regulamentar.

No decorrer dos anos, tem-se verificado uma acelerada evolução no quadro legislativo e regulamentar na área do medicamento, com o intuito de harmonizar e globalizar os sistemas de gestão de qualidade do medicamento, tornando-os flexíveis e capazes de enquadrar procedimentos em constante mudança.

As Boas Práticas de Fabrico englobam uma compilação de várias *guidelines* emitidas e elaboradas conjuntamente por organizações e instituições internacionais, Indústria Farmacêutica e demais autoridades reguladoras competentes. O objetivo desta compilação é garantir exigentes padrões de qualidade, eficácia e segurança em todo o processo que envolve o ciclo de vida do medicamento.

Estas exigências são do interesse geral e visam obter uma melhor qualidade de saúde e de vida em toda a sociedade.

Isto consegue-se através de uma estreita cooperação entre as várias entidades nacionais e internacionais, alcançando-se uma harmonização do Sistema de Qualidade a nível farmacêutico e um exigente e rigoroso controlo do cumprimento das mesmas pelas autoridades competentes. A harmonização regulatória apresenta muitos benefícios diretos, quer para as autoridades reguladoras, quer para a Indústria Farmacêutica.<sup>2</sup>

Para ser concedida a autorização de introdução no mercado do medicamento pelas entidades reguladoras competentes, tem que estar demonstrada uma evidente e favorável relação benefício-risco desse medicamento.

As suspensões dessas autorizações na fase de pós-comercialização e consequentes prováveis descontinuações dos medicamentos, podem estar associadas a vários

fatores, nomeadamente por questões de segurança (mortalidade ou efeitos adversos graves), por falta de eficácia, por falhas de qualidade (problemas de fabrico e regulamentares) ou por questões económicas.

O principal motivo da evolução do quadro regulamentar e, consequentemente, da evolução histórica dos sistemas de gestão da qualidade encontra-se relacionado com os acidentes toxicológicos ocorridos com medicamentos e o seu impacto em termos de saúde pública.<sup>3</sup>

No atual ambiente de mudança, a Indústria Farmacêutica depara-se com grandes desafios para atingir um nível de qualidade adequado, desenvolvendo medicamentos inovadores, seguros e eficazes. Ao mesmo tempo, assegura a monitorização contínua dos mesmos na fase de pós-comercialização, através de uma abordagem pró-ativa da farmacovigilância e do desenvolvimento de estratégias de gestão do risco.

## **2 Regulamentação do Medicamento**

O medicamento de uso humano (MUH) encontra-se regido por estreitas e rígidas normas de qualidade e segurança apoiadas pela atuação das entidades responsáveis pela sua colocação no mercado em conjunto com as autoridades competentes nacionais e comunitárias, cabendo a todos eles o cumprimento destes procedimentos e obrigações.<sup>4</sup>

A principal missão destas entidades incide na garantia de que todos os medicamentos disponíveis no mercado são seguros, eficazes e de elevada qualidade para toda a população.

### **2.1 Autoridades e Organizações Nacionais e Internacionais**

#### **2.1.1 Agência Europeia do Medicamento (EMA)**

A nível Europeu, a autoridade competente comunitária a operar desde 1995 é a Agência Europeia de Medicamento (EMA).

A EMA é uma agência descentralizada da União Europeia (UE), atualmente localizada em Londres, e é responsável pela avaliação científica, supervisão e monitorização da qualidade e segurança dos medicamentos em toda a comunidade da União Europeia (UE), onde pertencem 28 Estados-Membros, bem como dos países do Espaço Económico Europeu (EEE) .

É também responsável pela autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos a nível dos países da UE e do EEE. Sob vigência do procedimento centralizado de AIM, as empresas farmacêuticas enviam um pedido de introdução no



mercado à EMA, para que lhe seja concedida a comercialização do medicamento em toda a UE. Por sua vez, o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA realiza uma avaliação científica do pedido e recomenda a comercialização ou não do medicamento.

Quando a recomendação é positiva, cabe à Comissão Europeia a concessão da AIM à respetiva empresa farmacêutica, sendo esta válida em todos os Estados-Membros da UE, bem como nos países do EEE, Islândia, Liechtenstein e Noruega.

A EMA atua em estreita cooperação com as autoridades reguladoras nacionais e com a Direção Geral de Saúde dos países da UE, no âmbito de uma parceria designada de Rede Europeia de Regulamentação dos Medicamentos.

Atualmente, sete comités científicos da EMA e mais de 30 grupos de trabalho constituídos por milhares de especialistas, fornecem conhecimentos científicos para a regulamentação dos medicamentos, nomeadamente: Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP); Comité de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP); Comité dos Medicamentos Orfãos (COMP); Comité de Medicamentos à Base de plantas (HMPC); Comité Pediátrico (PDCO); Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC); Comité para Terapias Avançadas (CAT).

No âmbito das suas diretrizes científicas, a EMA incentiva a investigação sobre novos medicamentos, fomentando o desenvolvimento e o progresso das Ciências Médicas de um modo geral.<sup>5</sup>

### **2.1.2 *Food and Drug Administration (FDA)***

Nos Estados Unidos da América (EUA), uma outra entidade reguladora é responsável pela regulação ao nível farmacêutico e proteção da Saúde Pública dos seus cidadãos, a *Food and Drug Administration (FDA)*.

A FDA é uma agência que pertence ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, que fornece toda a informação necessária, exata e com base científica, que permita à população a utilização dos medicamentos.

No âmbito farmacêutico, a FDA assegura a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos, vacinas, produtos biológicos e dispositivos médicos aos 50 estados

dos EUA, ao distrito da Colúmbia, Porto Rico, Guama, Ilhas Virgens, Samoa Americana e outros territórios pertencentes aos EUA.

Dentro da FDA, a regulação do fabrico de medicamentos através do estabelecimento de normas para a qualidade dos medicamentos, fica a cargo do *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER). Este centro está envolvido na avaliação de novos medicamentos antes destes serem comercializados.

Para além disto, este centro está em negociações internacionais, com o Japão e a UE para harmonizar padrões, com vista a obtenção de qualidade dos medicamentos e obtenção de dados necessários para aprovar um novo medicamento.<sup>6</sup>

### **2.1.3 INFARMED I.P.**

O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., abreviadamente denominado por Infarmed, é um instituto público que se encontra incorporado na administração indireta do Estado Português, sob tutela do Ministério da Saúde, sendo contudo provido de autonomia nas áreas administrativas, financeiras, apresentando património próprio e independente.

Este organismo tem como missão a regulação e a supervisão dos setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, de acordo com os elevados padrões de proteção da Saúde Pública, garantindo o acesso de qualidade e segurança dos cidadãos aos mesmos.

Em Portugal, é o INFARMED I.P. a entidade Nacional responsável pela AIM dos medicamentos, estando incumbido de garantir, supervisionar e acompanhar a aplicação destas normativas. Participa também em inspeções a nível nacional e internacional, através da Unidade de Inspeção, e de acordo com as suas competências.<sup>7</sup>

O Infarmed, no âmbito das inspeções a medicamentos, colabora ainda com a EMA em todas as fases do processo de pré-AIM e pós-AIM de medicamentos autorizados por procedimentos centralizados, e com o *European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare* (EDQM), na realização de inspeções de Boas Práticas de Fabrico (BPF) de substâncias ativas, na atribuição de certificados de conformidade

com as monografias da Farmacopeia Europeia (CEP), e na execução do plano de colheita de amostras de medicamentos autorizados por procedimentos centralizados.

A Unidade de Inspeção acumula ainda funções de identificação, averiguação e monitorização de defeitos de qualidade de medicamentos, criando alertas de qualidade através do sistema operacional de comunicação de alertas rápidos (*Rapid Alert System*).<sup>8</sup>

#### **2.1.4 *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)***

Fundado em 1999, o ICH é uma organização internacional que apresenta como principal objetivo emitir recomendações e implementações de normas da *International Organization for Standardization (ISO)*. Com isto, alcança-se uma maior harmonização na interpretação e aplicação das directrizes e requisitos técnicos dos produtos farmacêuticos.

Esta é a única organização que reúne as autoridades reguladoras de medicamentos e a Indústria Farmacêutica da UE, Japão e EUA.

A harmonização que se pretende é alcançada através do desenvolvimento conjunto de directrizes ICH destas três regiões, num consenso científico.<sup>9</sup>

#### **2.1.5 *Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S)***

Em 1995, foi criado o PIC/S, com base na convenção relativa à inspeção farmacêutica, PIC – *Pharmaceutical Inspection Convention*.

Estas duas organizações internacionais são seguidas a nível Mundial, por países e autoridades de inspeção farmacêutica que providenciam conjuntamente uma atividade e cooperação construtiva, no campo das Boas Práticas de Fabrico (BPF).

O principal objetivo do PIC/S incide no desenvolvimento, implementação e manutenção da harmonização nas BPF e em facilitar a cooperação e comunicação entre as autoridades competentes e as organizações nacionais e internacionais, aumentando assim, a confiança mútua.

Atualmente, o PIC/S é constituído por 43 autoridades participantes na sua maioria europeias, sendo todas as decisões tomadas por unanimidade.<sup>10</sup>

## 2.2 Autorização de Introdução no Mercado

Até que um medicamento seja comercializado e disponibilizado ao utente tem que ser alvo de um pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) a uma Autoridade Competente.

Na UE, a Directiva nº 65/65/CEE de 26 de Janeiro de 1965, criou a base legal para uniformizar a legislação nesta área, tendo a Directiva nº 2004/27/CE de 31 de Março de 2004, incorporado algumas alterações ao quadro regulamentar que resultaram numa revisão integrada de toda a legislação sobre o medicamento.<sup>12</sup>

Existem vários tipos de procedimentos quando é solicitado um pedido de AIM:

- **Procedimento nacional** – O pedido de AIM é submetido à Autoridade Competente de um país, destinando-se apenas à comercialização nesse mesmo país, tornando-se regido pela legislação nacional desse país.
- **Procedimento de reconhecimento mútuo** – Quando é submetido um pedido de AIM de um medicamento já avaliado e aprovado num Estado Membro noutros Estados Membros. O Estado Membro que já possui a AIM funciona como Estado Membro de Referência e os restantes como Estados Membros Envolvidos. Toda a gestão, avaliação e interação é efetuada por todos os Estados Membros, utilizando como ferramentas a legislação comunitária e procedimentos operacionais comuns.
- **Procedimento descentralizado** – Semelhante ao procedimento de reconhecimento mútuo, contudo apresenta a exceção da não existência de uma AIM aprovada num Estado Membro antes do início do procedimento.
- **Procedimento centralizado** – O pedido de AIM é submetido à EMA (CHMP), sendo a aprovação válida em todos os Estados Membros. Os intervenientes neste procedimento são a EMA, os Estados Membros e a Comissão Europeia. Este tipo de procedimento é obrigatório para medicamentos de biotecnologia, órfãos, para sida, antineoplásicos, doenças neurodegenerativas e diabetes.<sup>11,12</sup>

A avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de modo a que seja concedida a AIM é baseada numa documentação técnico-científica – Dossier de AIM, que tem que ser apresentado no formato *Common Technical Document* (CTD).

Após ser concedida a AIM, é fornecido à empresa requerente o certificado de AIM, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI).<sup>13,14</sup>

### **2.2.1 Titulares de AIM**

A entidade (pessoal ou coletiva) detentora do registo de um medicamento designa-se por titular de AIM. O titular de AIM tem o dever de fabricar os medicamentos garantindo que são adequados ao fim a que se destinam e que se encontram em conformidade com os requisitos de AIM, apresentando a segurança, qualidade e eficácia adequadas.

Esta função cabe à Direção da entidade detentora da AIM, sendo necessária a participação de toda a estrutura da empresa, dos fornecedores e dos seus distribuidores.<sup>13,14</sup>

Uma vez autorizado, o medicamento sofre alterações ao longo do seu ciclo de vida, sendo da responsabilidade do titular de AIM a manutenção de todos os aspetos do medicamentos atualizados quanto ao progresso técnico e científico.

Passados cinco anos da concessão de AIM, o medicamento encontra-se sujeito a uma renovação de AIM, onde o titular submete um conjunto de documentação consolidada com o progresso técnico e científico e com a experiência na utilização do medicamento.

Nos processos de renovações de AIM, é calculado a razão benefício/risco, isto é, se o benefício da utilização do medicamento relativamente aos riscos a ele associados continua a demonstrar-se favorável. Em caso positivo, verificam-se as condições para a manutenção da sua AIM.<sup>15,16</sup>

## 2.3 Inspeção a fabricantes

NA UE, a indústria farmacêutica rege-se por elevados requisitos de garantia da qualidade no que respeita ao desenvolvimento, fabrico e controlo de qualidade dos medicamentos.

Ao longo do ciclo de vida de um medicamento são realizadas várias atividades de regulação e avaliação do mesmo, que vão desde a fase de investigação até à sua utilização e consequente farmacovigilância.<sup>17</sup>



**Figura 2.1 Circuito do medicamento de uso humano.** (Adaptado de Infarmed)

As inspeções a fabricantes são realizadas por equipas responsáveis pela verificação da implementação dos sistemas de BPF, não só de acordo com as normas nacionais, mas também de acordo com os procedimentos comunitários estabelecidos pela Comissão Europeia, pela EMA e pelo PIC/S.<sup>17</sup>

De modo a facilitar a cooperação e harmonização entre os Inspetorados dos Estados Membros, foi publicada pela EMA em nome da Comissão Europeia, uma compilação de procedimentos comunitários sobre inspeções “Compilation of Community procedures on inspections and exchange of information”, onde os seus conteúdos sofrem constantemente atualizações.

Os procedimentos descritos nesta compilação servem de base para os procedimentos nacionais que integram o sistema de qualidade dos Inspetorados Nacionais das BPF.<sup>18</sup>

Todos os Estados Membros são obrigados a cumprir com a “Compilation of Community Procedures” de acordo com o artigo nº 3 (1) da Directiva 2003/94/CE de 8 de Outubro de 2003.<sup>19</sup>

Os sistemas da qualidade dos inspetorados farmacêuticos devem obedecer aos seguintes requisitos: 1) Manual da qualidade; 2) Estrutura administrativa; 3) Organização e gestão; 4) Documentação e controlo de alterações; 5) Registos; 6) Procedimentos de inspeção; 6) Recursos de inspeção; 7) Auditorias internas; 8) Melhoria da qualidade e ações corretivas/preventivas; 9) Reclamações; 10) Emissão e cancelamento de licenças e certificados GMP; 11) Manuseamento de suspeitas de defeitos da qualidade e sistema de alerta rápido; 12) Ligação com o OMCL; 13) Sub-contratação e avaliação; 14) Publicações.<sup>18</sup>

Tendo em conta os medicamentos comercializados no mercado nacional, é elaborado anualmente um Plano de Análise, definido por critérios baseados no risco. Estes critérios encontram-se associados às características da substância ativa, ao processo de fabrico, à via de administração, ao número de unidades vendidas, bem como a sua população alvo, à estabilidade reduzida, à margem terapêutica, à indicação terapêutica, à duração do tratamento e à complexidade do processo de fabrico e/ou da formulação.

Além do plano anual de análise elaborado, os medicamentos suspeitos de defeito de qualidade, provenientes das notificações ao Infarmed são também alvo de controlo.<sup>20</sup>

## **2.4 Rede europeia de laboratórios oficiais**

A rede Europeia de laboratórios oficiais de controlo de medicamentos (Official Medicines Control Laboratories – OMCL), é coordenada pela EDQM do Conselho da Europa.

Os membros da rede OMCL apresentam Sistemas de Gestão da Qualidade (SGQ) implementados de acordo com a NP EN ISO IEC 17025, aliados à participação ativa no programa de gestão de qualidade (Quality Management Programme).

O laboratório do Infarmed é membro OMCL, sendo reconhecida a sua competência técnica a nível europeu desde 2008, através da participação no Programa de Auditorias de Reconhecimento Mútuo (MJA), coordenado pela EDQM.

Apoiando-se na norma ISO 17025, na Farmacopeia Portuguesa e nas guidelines OMCL, este programa de auditorias garante uma harmonização de práticas e procedimentos entre os diferentes estados-membros da União Europeia e o reconhecimento mútuo de competência técnica.<sup>21</sup>

#### **2.4.1 *Quality Management Programme***

O Quality Management Programme (QM), o programa de qualidade da OMCL, foi estabelecido em 1997 com o objetivo de desenvolver e implementar um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) comum a todos os membros OMCL.

Este programa revelou-se de extrema importância devido a um aumento da troca de informações entre os diferentes membros, relativamente a monitorizações de AIMs.<sup>22</sup>

#### **2.4.2 Programa europeu de supervisão da qualidade de medicamentos centralizados (*CAP Sampling & Testing Programme*)**

O programa de comprovação da qualidade de medicamentos de avaliação centralizada explora a capacidade e experiência analítica dos membros OMCL, promovendo a partilha de atividades dentro da rede de laboratórios oficiais europeus.

É estabelecido anualmente, desde 1999, pela European Medicines Agency (EMA) e orientado pela EDQM.

No presente momento, o programa contém cerca de 40 produtos selecionados, incidindo sobre medicamentos biológicos e químicos, biossimilares e genéricos, tendo uma abordagem baseada no risco.<sup>23</sup>



#### **2.4.3 Programa europeu de supervisão da qualidade de medicamentos de reconhecimento mútuo/descentralizado (*MRP/DCP Post Marketing Surveillance Scheme*)**

O programa europeu de supervisão da qualidade de medicamentos de reconhecimento mútuo/descentralizado é um programa de carácter voluntário que tem como objetivo a monitorização da qualidade dos medicamentos autorizados por procedimento de reconhecimento mútuo (MRP) e por procedimento descentralizado (DCP) autorizados nos vários estados-membros.

Este programa foi criado no ano de 2000, e atualmente conta com 25 membros OMCL que participam regularmente na partilha de informação e resultados, comunicando através de uma plataforma eletrónica concebida para o efeito.

A importância deste programa incide sobre o facto de um estado-membro poder planear a comprovação da qualidade de um medicamento aprovado por MRP/DCP e os restantes estados-membros poderem usufruir dos ensaios e resultados obtidos, garantindo assim uma otimização de recursos.

São analisados por ano, em média cerca de 1000 medicamentos MRP/DCP, sendo estes sobretudo medicamentos genéricos, refletindo a ampla distribuição do tipo de produtos autorizados por MRP/DCP em toda a Europa.<sup>24</sup>

#### **2.4.4 *Market Surveillance Studies* (MSS)**

O objectivo inerente aos Market Surveillance Studies (MSS) é a garantia do cumprimento dos mesmos requisitos de qualidade dos medicamentos em todos os estados-membros, garantindo assim o acesso homogéneo a medicamentos de qualidade em toda a União Europeia.

Cerca de 18 membros OMCL participam nestes estudos multilaterais, que são partilhados entre todos os membros da rede OMCL.<sup>25</sup>

#### **2.4.5 Estudos de aptidão interlaboratorial (*Physico-chemical and Biological PTS*)**

O programa de estudos de aptidão interlaboratorial (PTS) tem como objetivo primordial a apreciação dos sistemas de gestão de qualidade ISO 17025 implementados nos laboratórios, através da avaliação do desempenho de cada ensaio testado. Assim, proporciona uma prática contínua em termos de controlo da qualidade externo dos vários laboratórios, e também contribui para uma preservação da confiança reconhecida e existente entre os laboratórios da rede OMCL.

Estes estudos, organizados pela EDQM de acordo com a norma ISO 17043, refletem-se em ensaios físico-químicos, de tecnologia farmacêutica, biológicos e microbiológicos.

São organizados em média 10 PTS por ano, com a participação de cerca de 100 laboratórios, podendo participar todos os membros OMCL e outros laboratórios públicos e privados de controlo de medicamentos.<sup>26</sup>

### 3 Qualidade dos medicamentos

É imperativo garantir que todos os medicamentos autorizados no mercado ou a serem utilizados em ensaios clínicos possuam a máxima qualidade, certificando-se que esta permanece ao longo do tempo. O termo “Qualidade” está associado a várias interpretações definidas sob variadas perspetivas.<sup>27</sup>

Na norma NP EN ISO 9000:2005, a qualidade vem definida universalmente como *‘Grau de satisfação de requisitos dado por um conjunto de características intrínsecas’*. Esta norma refere que o termo “qualidade” pode ser caracterizada como fraca, boa ou excelente.<sup>28</sup>

O termo quantitativo que ainda é tradicionalmente utilizado em algumas situações é o nível de qualidade aceitável (AQL).

O nível de qualidade aceitável (AQL) é definido na BS4778 (1991) como: *‘Quando é considerada uma série contínua de lotes, o nível de qualidade para o objectivo da amostragem na inspecção é o limite de um processo satisfatório’*.

A família de Normas ISO 9000 estabelece os requisitos dos Sistemas de Gestão da Qualidade (SGQ) com base de que certas características genéricas das práticas de gestão podem ser *standardizadas* e que um sistema de qualidade bem estruturado, implementado e gerido fornece uma maior probabilidade de sucesso em atingir as expectativas dos clientes.

Estes requisitos foram elaborados com os seguintes objetivos:

- Atingir, manter e procurar melhorar continuamente a qualidade (incluindo serviços) em relação aos requisitos;

- Melhorar a qualidade das operações para atingir de forma contínua as necessidades dos clientes e parceiros (quer explícitas quer implícitas);
- Fornecer confiança à gestão interna e outros colaboradores sobre o cumprimento dos requisitos da qualidade e sobre a melhoria que está a ocorrer;
- Fornecer confiança aos clientes e outros parceiros sobre o cumprimento dos requisitos da qualidade no produto entregue;
- Fornecer confiança sobre o cumprimento dos requisitos do sistema de qualidade.<sup>27</sup>

A família ISO 9000 é constituída pelas seguintes Normas:

- **ISO 9000** – Sistemas de Gestão da Qualidade, Fundamentos e Vocabulário;
- **ISO 9001** – Sistemas de Gestão da Qualidade, Requisitos;
- **ISO 9004** – Gestão para o Sucesso Sustentado de uma Organização – Uma Abordagem à Gestão da Qualidade.<sup>29,30</sup>

Cada uma destas Normas apresenta um diferente objetivo, âmbito e aplicabilidade, providenciando um veículo importante para a consolidação e comunicação de conceitos no que respeita à gestão da qualidade, tendo sido aprovadas pelo Comité Internacional de Representantes das Organizações Nacionais de Normalização.

O seu principal objetivo incide em melhorar a capacidade das organizações de satisfazer os seus clientes e outros parceiros.

No âmbito da implementação de um sistema de qualidade, a ISO (Organização Internacional de Normalização) recomenda a utilização da família completa das Normas de uma forma integrada para obter um melhor resultado.

Propõe o começo com a Norma ISO 9000:2005, adotando-se seguidamente a Norma ISO 9001:2008, para atingir o primeiro nível de desempenho.

As práticas descritas na Norma ISO 9004, podem posteriormente, ser implementadas de forma a aumentar a eficácia do sistema de gestão da qualidade.

Enquanto que a Norma ISO 9001:2008 se foca em atingir a satisfação do cliente (não apenas requisitos específicos), a Norma ISO 9004 permite satisfazer todas as partes interessadas (não apenas os clientes).<sup>30</sup>

### 3.1 Controlo e Garantia de Qualidade

O controlo de qualidade traduz-se em inspecionar, corrigir, investigar e encontrar as causas dos problemas e, de seguida, implementar ações corretivas de modo a prevenir a recorrência dos erros.

A inspeção e o controlo de qualidade são dois métodos que se baseiam na supervisão e inspeção e que não adicionam valor ao produto, apenas custos. No entanto, a inspeção de resultados baseada em requisitos específicos é frequentemente necessária para assegurar a conformidade com as normas regulamentares.<sup>29</sup>

A Norma NP EN ISO 9000:2005 apresenta as seguintes definições para estes conceitos:

Inspeção: ‘Avaliação da conformidade por observação e julgamento acompanhados, de forma apropriada, por medições ensaios ou comparações’.

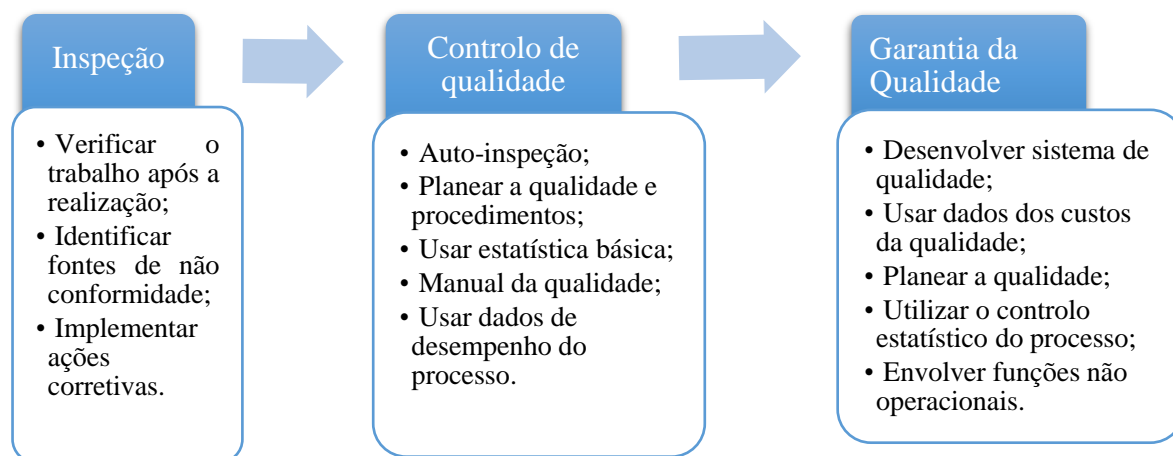
Controlo de Qualidade: ‘Parte da gestão da qualidade orientada para a satisfação dos requisitos da qualidade’.

O parâmetro seguinte ao controlo de qualidade é o da garantia da qualidade.

A garantia da qualidade está relacionada com as atividades necessárias para providenciar confiança numa organização no que respeita ao cumprimento dos requisitos da qualidade.

Enquanto que a inspeção e o controlo de qualidade, se baseiam numa abordagem de deteção, relacionando-se com o conceito “após o evento”, o alvo da garantia da qualidade é a prevenção dos erros.

A Norma NP EN ISO 9000:2005 descreve a garantia da qualidade como: “Parte da gestão da qualidade orientada no sentido de gerar confiança quanto à satisfação dos requisitos da qualidade”.<sup>28</sup>



**Figura 3.1 Representação hierárquica da qualidade.** (Adaptado de Basu Ron)

A inspeção, o controlo e a garantia da qualidade tem como objetivo atingir um nível de qualidade consistente pela análise e inspeção sempre em conformidade com normas e procedimentos, seguidas de um esforço em eliminar as causas dos erros, de modo a que o nível de qualidade proposto seja atingido.<sup>29</sup>

### 3.2 Sistema de Qualidade Farmacêutico

A *guideline* denominada ICH Q10 “Pharmaceutical Quality Systems” foi desenvolvida em 2008, com o intuito de descrever os sistemas modernos de qualidade necessários ao estabelecimento e manutenção de um modelo capaz de assegurar a qualidade de um produto e a sua contínua melhoria.<sup>31</sup>

Este documento foi aprovado pelo Comité Diretivo da ICH na Etapa 4 do processo ICH, a 4 de Junho de 2008. Na Etapa 4 do processo, a versão final foi recomendada para aprovação dos órgãos reguladores da UE, EUA e Japão.

A diretriz foi adoptada pela UE, em Julho de 2008, publicada pelos EUA, em Registo Federal, a 8 de Abril de 2009 e adoptada pelo Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare ou Ministério Japonês de Saúde, Trabalho e Bem-Estar, a 19 de Fevereiro de 2010.

O ICH Q10 é baseado nos conceitos de qualidade das normas ISO e pode ser implementado ao longo de todas as etapas do ciclo de vida do medicamento, reforçando a interação entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades de fabrico.

Apresenta uma vasta aplicabilidade ao longo de todo o ciclo do produto, nomeadamente no apoio ao desenvolvimento e fabrico de substâncias da Indústria Farmacêutica, Active Pharmaceutical Ingredient ou Ingrediente Farmacêutico Activo (API) e medicamentos, incluindo biotecnologia e produtos biológicos.

Na seguinte tabela encontram-se descritas todas as atividades técnicas efetuadas ao longo do ciclo de vida, de acordo com a directriz ICH Q10.<sup>31,32</sup>

**Tabela 3.1 Actividades técnicas presentes no ICH Q10, para produtos novos e os existentes, ao longo dos seus ciclos de vida. (Adaptado de ICH)**

<b>Desenvolvimento Farmacêutico</b>	Desenvolvimento da substância farmacêutica
	Desenvolvimento da formulação
	Fabrico de produtos de investigação
	Desenvolvimento de sistemas de distribuição (quando relevante)
	Desenvolvimento de processos de fabrico e de escalabilidade
	Desenvolvimento de métodos analíticos
<b>Transferência de Tecnologia</b>	Transferência de novos produtos durante o desenvolvimento através do fabrico
	Transferência dentro e entre os locais de fabrico e testes para produtos comercializados
<b>Fabrico Comercial</b>	Aquisição e controlo dos materiais
	Fornecimento de instalações, utilitários e equipamentos
	Produção (incluindo embalagem e rotulagem)
	Controlo de qualidade e garantia
	Libertação
	Armazenamento
	Distribuição (excluindo actividades grossistas)
<b>Descontinuação do Produto</b>	Retenção da documentação
	Retenção da amostra
	Avaliação contínua do produto e relatórios

A Garantia de Qualidade, no âmbito farmacêutico, consiste no somatório de todas as medidas que garantem a qualidade exigida para medicamentos, tendo em conta o fim a que se destinam, incorporando as Boas Práticas de Fabrico (BPF).

Com o intuito de alcançar o objetivo da qualidade, deverá existir um Sistema de Qualidade implementado e concebido de forma abrangente e que incorpore a gestão das BPF, do Controlo da Qualidade e do Risco de Qualidade, sendo inteiramente documentado e monitorizada a sua eficácia.<sup>33</sup>

### **3.3 Supervisão da qualidade dos medicamentos**

Cabe às autoridades reguladoras competentes, a participação no sistema de garantia da qualidade dos medicamentos, procedendo ao controlo analítico dos medicamentos e dos produtos de saúde presentes no mercado.

A qualidade do medicamento propriamente dito, é avaliada em cada um dos seus principais componentes, nomeadamente a substância ativa, a formulação final e o acondicionamento.

Quanto à substância ativa, a avaliação de qualidade incide sobre a sua síntese, caracterização, controlo de qualidade e estabilidade. Relativamente à formulação final, é avaliado o desenvolvimento farmacêutico, o processo de fabrico, a qualidade dos excipientes e do material de acondicionamento, controlo de qualidade e estabilidade.<sup>34</sup>

Todo o processo inerente à avaliação da qualidade de um medicamento é realizado de acordo com as normas orientadoras e legislação em vigor, de modo a garantir o cumprimento das exigências de qualidade estabelecidas ao nível nacional e europeu.<sup>16</sup>

Os parâmetros que permitem a controlo da qualidade do medicamento variam consoante a forma farmacêutica, a substância ativa e a respetiva dosagem:

#### **- Parâmetros Físico-Químicos:**

- 1) Identificação e doseamento da substância ativa;
- 2) Determinação das substâncias aparentadas, impurezas e produtos de degradação;
- 3) Determinação do pH e da densidade;



- 4) Determinação de metais pesados e cinzas sulfúricas;
- 5) Perda por secagem, entre outros.

**- Parâmetros Biológicos:**

- 1) Determinação da potência biológica, entre outros.

**- Parâmetros Microbiológicos:**

- 1) Avaliação da contaminação microbiológica;
- 2) Ensaio de esterilidade;
- 3) Ensaio de endotoxinas bacterianas;
- 4) Aferição microbiológica de antibióticos;
- 5) Ensaio da eficácia de conservantes, entre outros.

**- Farmacotecnia:**

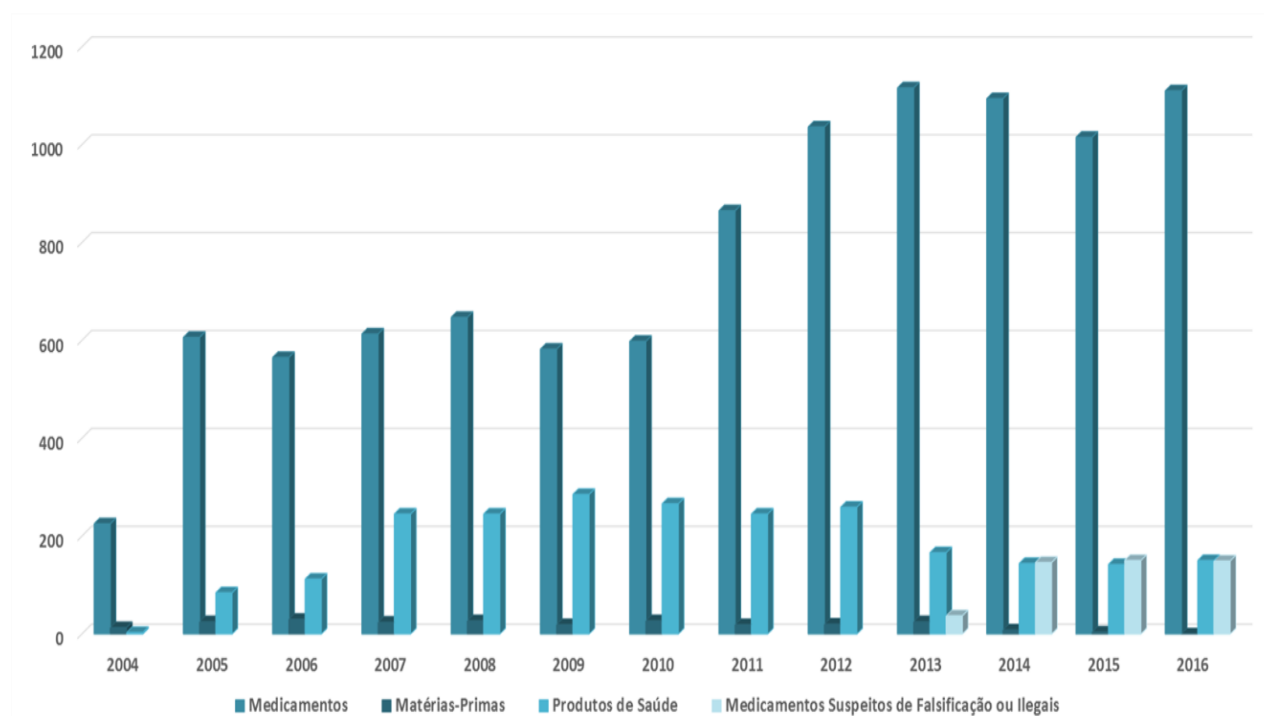
- 1) Ensaio de dissolução;
- 2) Ensaio de desagregação;
- 3) Ensaio de dureza;
- 4) Ensaio de friabilidade;
- 5) Uniformidade de massa;
- 6) Uniformidade de dosagem/teor;
- 7) Aspetto da forma farmacêutica, entre outros.

Relativamente aos ensaios microbiológicos, estes são realizados em ambientes controlados (isoladores e salas limpas), de modo a minimizar eventuais interferências por parte de contaminantes.

Para além de toda esta instrumentação analítica, os ensaios de qualidade decorrem em instalações com infraestruturas de suporte adequadas e em condições ambientais controladas, garantindo-se com isto a estabilidade dos parâmetros a serem analisados e minimizar eventuais interferências por parte de fatores externos.<sup>34</sup>

### 3.3.1 Visão geral da supervisão do mercado Nacional

Até à atualidade, foi supervisionada a qualidade de cerca de 17.000 medicamentos e produtos de saúde, incluindo medicamentos genéricos, hemoderivados, vacinas, pools de plasma e matérias-primas, cosméticos e dispositivos médicos.<sup>34</sup>

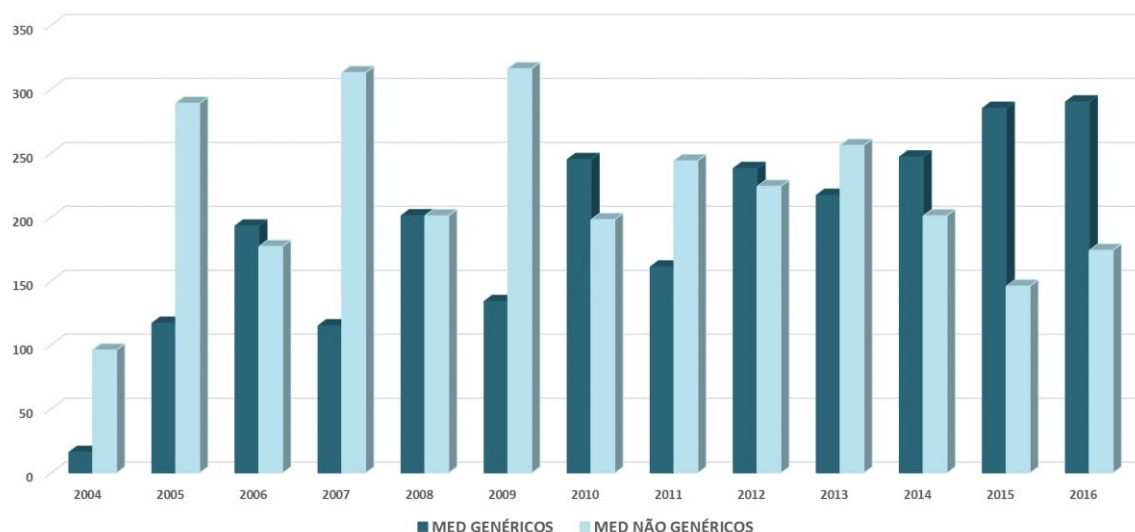


**Figura 3.2 Representação gráfica das acções de supervisão na área farmacêutica realizadas a nível Nacional.** (Adaptado de Infarmed)

As Denominações Comuns Internacionais (DCIs) cujos seus medicamentos sofreram um maior número de análises são respetivamente, o Omeprazol, a Amlodipina, o Ramipril, o Alprazolam, a Sertralina, a Amoxicilina+Ácido Clavulânico, o Paracetamol, a Olanzapina, a Metformina e o Sildenafil.<sup>34</sup>

### 3.3.2 Supervisão da qualidade nos medicamentos genéricos

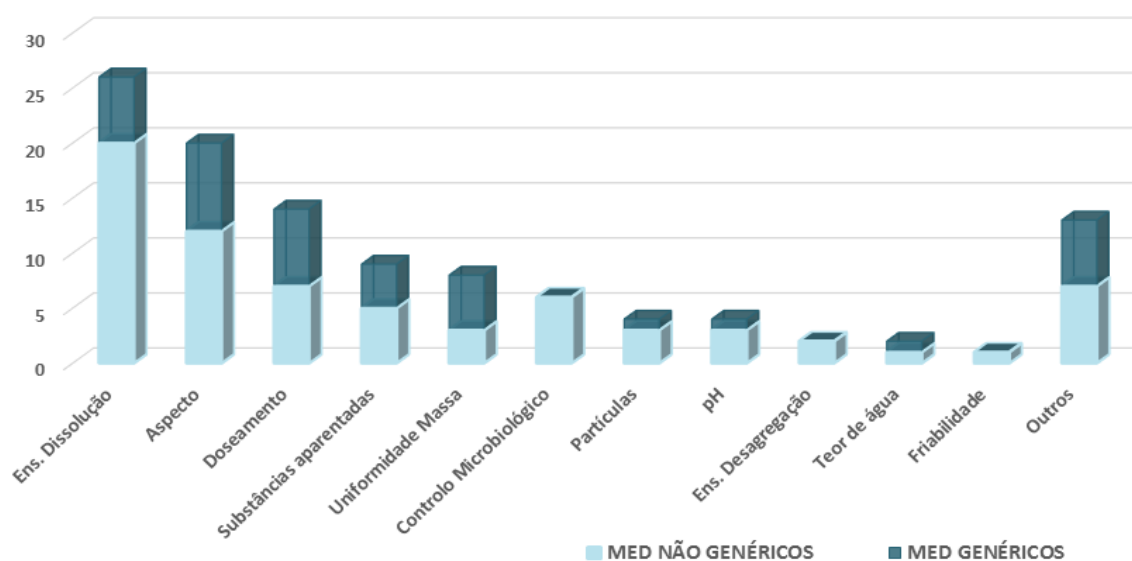
Cerca de 2500 medicamentos genéricos comercializados no mercado nacional, foram analisados desde 2004, sendo eles referentes a diferentes DCIs e classes farmacoterapêuticas.<sup>34</sup>



**Figura 3.3 Representação gráfica das acções de supervisão a medicamentos genéricos e não genéricos realizadas a nível Nacional.** (Adaptado de Infarmed)

Como resultado desta supervisão da qualidade, foram detetadas algumas não conformidades, as quais estão associadas em grande parte ao não cumprimento dos requisitos associados aos ensaios de dissolução e ao aspeto da forma farmacêutica.<sup>12</sup>

Uma percentagem de cerca de 1,5% destes medicamentos pertence a não conformidades tratadas como críticas, sendo estes automaticamente retirados do mercado, não havendo discrepâncias nesta taxa entre medicamentos genéricos e não genéricos.<sup>34</sup>



**Figura 3.4 Representação gráfica relativa às não conformidades encontradas em medicamentos genéricos e não genéricos, a nível nacional.** (Adaptado de Infarmed)

### 3.4 Alertas de Qualidade

Sempre que existam motivos para recear que a qualidade de um medicamento não se encontra em conformidade com o que está estipulado na sua AIM, está-se perante uma suspeita de defeito de qualidade.

Estas suspeitas de defeito de qualidade provêm de notificações diretas, reclamações, ações de inspeção, resultados de análises laboratoriais efectuadas nos *Official Medicines Control Laboratories* (OMCL), ou alertas de farmacovigilância. Quando as suspeitas se confirmam e existe um defeito de qualidade num medicamento é emitido o respetivo alerta de qualidade.<sup>35</sup>

A nível internacional, os Estados-membros da União Europeia utilizam o *Rapid Alert System* para uma divulgação e troca rápida de informação acerca de defeitos de qualidade dos medicamentos entre todas as Autoridades Competentes da Área Económica Europeia (EEA), dos CADREAC, PIC/S, EDQM e parceiros MRA.<sup>36</sup>

Os alertas de qualidade poderão ser de dois tipos:

1) **Retirada ou suspensão de lote:** Este tipo de alerta informa sobre os lotes de um produto ou medicamento que não podem ser utilizados, sendo que os restantes lotes podem continuar a ser utilizados.

2) **Retirada ou suspensão de produtos:** Este tipo de alerta informa sobre um produto ou medicamento que não pode ser utilizado independentemente do lote. Nesta categoria encontram-se as revogações ou suspensões da AIM dos medicamentos e as interdições de comercialização de produtos de saúde.

Estes alertas subdividem-se em classes, consoante os riscos que trazem para a Saúde Pública:

Classe 1 – Pode causar efeitos graves na saúde;

Classe 2 – Pode ter efeitos na saúde dos utilizadores, contudo menos graves que os efeitos da classe 1;

Classe 3 – Em princípio, não apresentam efeitos diretos na saúde dos utilizadores.<sup>37</sup>

## 4 Farmacovigilância

No que respeita à garantia da qualidade e segurança dos medicamentos, a farmacovigilância, constitui uma das suas componentes fundamentais, aliadas à utilização do medicamento no contexto da prática clínica.

O conceito de Farmacovigilância baseia-se nas atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas a medicamentos (RAM), incluindo outros problemas relacionados com os medicamentos.<sup>38</sup>

Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), uma reação adversa a medicamentos é *‘uma resposta prejudicial e indesejada a um medicamento, que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento, e em que existe um nexo de causalidade entre a ocorrência adversa e o medicamento’*.

Esta definição não inclui falhas terapêuticas, envenenamentos acidentais ou intencionais e drogas de abuso.

A definição de RAM foi, entretanto, alterada pela Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro pelo que a partir de Julho de 2012 ficou definida como *‘uma reação nociva e não intencional a um medicamento’*.<sup>39</sup>

Atualmente, as RAM integram um importante problema de Saúde Pública, apresentando extensas taxas de morbilidade e mortalidade, subjacentes ao aumento do recurso aos serviços de saúde nos países desenvolvidos.<sup>40,41</sup>

A farmacovigilância compreende as seguintes atividades:

- Recolha e gestão de dados sobre a segurança dos medicamentos (ex: RAM);
- Análise de dados com objetivo de detetar sinais (novos ou relacionados com questões de alteração da segurança);

- Avaliação de dados e tomada de decisões relacionadas com questões de segurança;
- Atuação de modo a proteger a saúde pública (incluindo acções regulamentares);
- Comunicação com os parceiros / interessados;
- Auditorias os resultados das acções tomadas e os processos chave envolvidos.<sup>42</sup>

A segurança dos medicamentos em território Nacional é da responsabilidade do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), que atua entre o Infarmed, as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e a EMA.

Criado em 1992, é o Infarmed a entidade responsável por coordenar o SNF, exercendo funções importantes na monitorização da segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado, através da avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) recebidas no SNF, avaliação dos riscos associados à utilização desses medicamentos e posterior implementação de medidas de minimização dos riscos com consequente comunicação destes aos profissionais de saúde e consumidores.<sup>43</sup>

#### **4.1 Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF)**

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) conta, atualmente, com quatro unidades regionais de farmacovigilância (URF), por todo o território continental, constituindo centros científicos que desenvolvem alguns estudos farmacoepidemiológicos na área da segurança do medicamento.

Além disso, as URF são responsáveis pela recolha, processamento e avaliação das notificações espontâneas de RAM, bem como da constante divulgação das mesmas aos profissionais de saúde.

Atualmente, dadas as constantes exigências comunitárias na área da Farmacovigilância, o SNF apresenta-se com um sistema maduro e bem implementando, tendo como primordiais objetivos a avaliação do perfil de segurança

dos medicamentos comercializados e o desencadeamento de ações para reduzir os riscos da utilização desses medicamentos.<sup>43</sup>

#### **4.1.1 Monitorização de RAM**

Após a aprovação da AIM, a informação acerca da segurança do medicamento é bastante limitada, apesar de na fase pré-AIM o medicamento ter sido submetido a rigorosos estudos, com vista ao conhecimento do seu perfil de segurança e eficácia.

Ao longo da fase experimental, a identificação das RAM é restrita, uma vez que a população exposta apresenta características peculiares, dado tratar-se de uma população selecionada, ao contrário da população que é exposta ao medicamento, num contexto real, após a sua comercialização.

No decorrer dos ensaios clínicos, são excluídos indivíduos com patologias e medicação concomitante, ou em condições específicas (grávidas, lactantes, doentes polimedicados, idosos, crianças). Adicionalmente, os eventos de baixa incidência ou que se manifestam a longo prazo, são difíceis de detetar durante as fases de ensaios clínicos.<sup>44, 45</sup>

A fase pós-AIM surge com uma importância adicional, na medida em que é nesta fase que o medicamento é utilizado num contexto real e numa ampla população heterogénea, verificando-se RAM relevantes, não identificadas na fase dos ensaios clínicos.<sup>46</sup>

Assim sendo, constata-se que a existência de um sistema de vigilância constante do medicamento, na fase de pós-AIM, é fundamental para a identificação de novas RAM.<sup>47,48</sup>

#### **4.1.2 Notificações de RAM**

O estatuto do medicamento declara que todas as RAM e suspeitas de RAM graves (aquela que provoca a morte, que coloca a vida em risco, que motiva ou prolonga hospitalização, que motiva incapacidade e/ ou que provoca anomalia congénita) ou de RAM inesperadas (aquelas que não estão referidas no resumo das características do respetivo medicamento) devem ser documentadas às URF ou ao Infarmed por parte

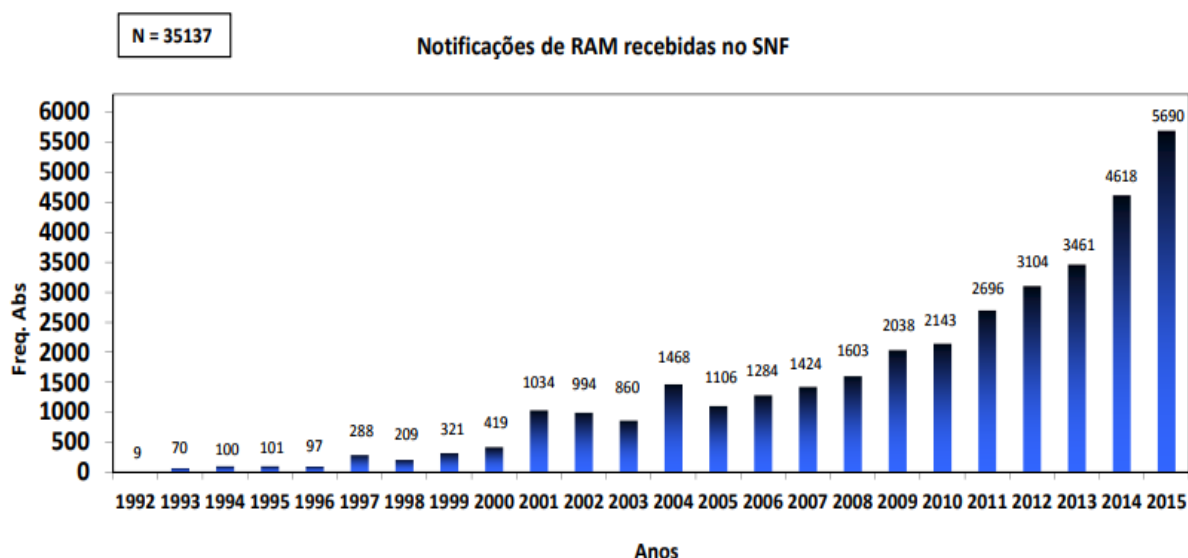
dos profissionais de saúde, encontrando-se também a indústria farmacêutica com responsabilidades acrescidas nesta matéria.<sup>49,50</sup>

A notificação espontânea de RAM, sendo considerado o método mais amplamente utilizado, é endereçado à Autoridade Nacional, através do preenchimento de um formulário on-line ou em suporte de papel (enviado por correio, fax ou e-mail) ou ainda através de telefone.

O sistema de notificação espontânea de suspeita de RAM torna-se o sistema mais vantajoso para a deteção precoce de RAM raras ou inesperadas, permitindo a geração de sinais de alerta que, posteriormente serão analisados em estudos epidemiológicos subsequentes.<sup>51,52</sup>

Estima-se que apenas 6% de todas as RAM ou suspeitas de RAM ocorridas sejam efetivamente notificadas.

Em Portugal, a notificação espontânea de RAM apresenta ao longo dos anos uma evolução positiva e favorável, aproximando-se do valor recomendado pela OMS de 200 notificações/milhão de habitantes, o que coloca o país numa posição ativa no que respeita a esta matéria.<sup>43</sup>



**Figura 4.1 Representação gráfica relativa às notificações de RAM recebidas no SNF. (Adaptado de Infarmed)**

São analisadas todas as notificações de suspeita de RAM, sendo-lhes atribuído um grau de probabilidade recomendado pela OMS e pela UE de forma a harmonizar a avaliação das notificações espontâneas de suspeitas de RAM.<sup>53,54</sup>



## **4.2 Gestão de Risco de Segurança**

Os fatores preponderantes no decorrer da aprovação de um medicamento incidem sobre a sua relação benefício-risco, de acordo com as condições analisadas na fase de desenvolvimento e definidas nas características do medicamento para uma determinada população.

É na fase pós-AIM que se verifica que nem todos os riscos foram identificados, uma vez que as condições de utilização reais do medicamento não são as mesmas e podem influenciar negativamente a relação benefício-risco.

A nível Nacional, cabe à Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do Infarmed assegurar a coordenação e funcionamento do SNF, designadamente no que respeita à recolha, avaliação e divulgação da informação sobre as suspeitas de RAM, à análise de causalidade entre medicamentos e reações adversas e à identificação precoce de problemas de segurança com a utilização de medicamentos, bem como a vigilância de ensaios clínicos.<sup>55</sup>

## **4.3 Relatórios Periódicos de Segurança**

Os relatórios periódicos de segurança (RPS) resultam da comunicação periódica e atualizada da informação de segurança disponível a nível mundial referente a cada substância ativa, juntamente com uma avaliação científica dos riscos e benefícios associados a cada substância ativa.

A avaliação única dos RPS consiste numa avaliação conjunta dos diferentes medicamentos de uso humano que apresentem a mesma substância ativa ou combinação de substâncias ativas, através de um procedimento central, baseado na lista EURD.

As conclusões científicas retiradas dos procedimentos da avaliação única de RPS que envolvam apenas medicamentos de AIM centralizada são publicadas no Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) de cada medicamento, enquanto que aos que envolvem simultaneamente medicamentos de AIM centralizada e não centralizada (nacional, de reconhecimento mútuo ou descentralizada) são publicadas na página de Registo Comunitário da Comissão Europeia.

Cabe às autoridades competentes nacionais a publicação das conclusões referentes à avaliação única dos RPS que envolvam apenas medicamentos com AIM aprovada por procedimento não centralizado (nacional, de reconhecimento mútuo ou descentralizado) assim como a lista de medicamentos envolvidos. Esta publicação pode ser encontrada em *Outcomes of PSUR single assessments*.

O procedimento de notificação de RPS dos medicamentos com AIM por procedimento nacional (AIM/PN) encontra-se sujeito a sincronização com o projeto Europeu “*EU Synchronisation of PSUR submission schemes*”, sempre que as respetivas AIM se enquadrem na lista compilada de substâncias ativas onde é estabelecida uma data de nascimento Europeia para cada substância e a respetiva *Data lock point* sincronizada. A referida lista poderá ser encontrada no sítio da internet dos *Heads of Medicines Agencies*.<sup>56</sup>

#### **4.4 Medicamentos sujeitos a monitorização adicional**

A monitorização adicional pelas autoridades reguladoras é aplicada a um medicamentos sempre que surjam os seguintes casos:

- Quando um medicamento contém uma nova substância ativa autorizada na UE após dia 1 de Janeiro de 2011;
- Quando se trata de um medicamento biológico (vacinas ou medicamentos derivados do plasma);
- Quando é concedida uma autorização condicionada ao fabricante, pedindo-lhe dados adicionais sobre o medicamento, ou quando o medicamento foi autorizado em circunstâncias excecionais;
- Ou, quando a empresa que comercializa o medicamento é obrigada a realizar estudos adicionais (p.e. avaliar mais aprofundadamente a utilização a longo prazo do medicamento ou um efeito secundário raro observado nos ensaios clínicos).

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA também poderá decidir outros medicamentos a serem alvos de monitorização adicional, sendo esta lista de medicamentos revista mensalmente pelo PRAC e publicadas na página online da EMA.<sup>57</sup>

## 5 Boas Práticas de Fabrico

As BPF integram o sistema de Gestão da Qualidade, assegurando que os produtos são consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados e de acordo com a utilização prevista e exigida pela respetiva AIM.

O seu principal fundamento incide na diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, aplicando-se a todas as etapas do ciclo de vida do medicamento, nomeadamente fabrico de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, produção comercial e descontinuação do produto.

Atualmente, o sistema de BPF é um sistema constituído por várias *guidelines* elaboradas através da estreita cooperação entre as demais entidades reguladoras competentes internacionais e nacionais e a Indústria Farmacêutica, com o principal objetivo de harmonizar e garantir padrões exigentes de qualidade, eficácia e segurança em todo o processo que envolve o fabrico de produtos de saúde.<sup>58</sup>

Com isto, atinge-se uma harmonização das normas orientadoras das BPF nos medicamentos e um controlo mais rigoroso do cumprimento destas pelas autoridades competentes.

Outra entidade importante na área das BPF é a “*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*” (PIC/S), tendo sido pioneira no campo das inspeções farmacêuticas sobre as BPF. Desde a sua criação, a PIC/S é parte ativa no desenvolvimento e promoção de normas de BPF harmonizadas e de documentos de orientação.<sup>59</sup>

Atualmente, os princípios das BPF bem como as suas diretrizes são aplicáveis a todas as operações que requerem autorização referidas no artigo nº 40 da Directiva nº 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001,

alterada pela Directiva nº 2004/27/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004.<sup>60,61</sup>

## 5.1 Guia das Boas Práticas de Fabrico

O Guia de Boas Práticas é constituído por duas partes com requisitos básicos e anexos específicos. A parte I incide nos requisitos para as Boas Práticas de Fabrico de medicamentos, enquanto que a parte II incide nos requisitos para as Boas Práticas de Fabrico de substâncias ativas.

Os capítulos da parte I sobre os “requisitos básicos” apresentam-se em concordância com os princípios definidos na Directiva nº 2003/94/CE de 8 de Outubro de 2003. Já a parte II baseia-se na guideline ICH Q7a sobre “*active pharmaceutical ingredients*”.

Na parte I do Guia de BPF são definidos os seguintes princípios para o fabrico de medicamentos:<sup>62,63</sup>

**Tabela 5.1 Princípios constituintes da Parte I do Guia das Boas Práticas de Fabrico.** (Adaptado de OMS)

<u>Capítulo 1. Gestão da Qualidade</u>	<u>Capítulo 5. Fabrico</u>
Garantia da qualidade	Prevenção de contaminação cruzada
Boas práticas de fabrico	Validação
Controlo de qualidade	Matérias primas
Revisão da qualidade do produto	Operações de fabrico: produto intermediário e produto em bulk
Gestão de risco em qualidade	Materiais de embalagem
<u>Capítulo 2. Pessoal</u>	Operações de embalagem
Pessoal chave	Produto acabado
Formação	Materiais rejeitados, recuperados e devolvidos
Higiene pessoal	<u>Capítulo 6. Controlo de qualidade</u>
<u>Capítulo 3. Instalações e Equipamento</u>	Boas práticas de controlo de qualidade laboratorial
Área de fabrico	<u>Capítulo 7. Subcontratação do fabrico e análise</u>
Áreas de armazenamento	O contratante
Áreas de controlo da qualidade	O contratado
Áreas auxiliares	O contrato
Equipamento	<u>Capítulo 8. Reclamações e recolha de produtos</u>
<u>Capítulo 4. Documentação</u>	Reclamações
Documentos requeridos	Recolhas
Fórmula e instruções de processamento	<u>Capítulo 9. Auto-inspecção</u>
Instruções de embalagem	
Registos do fabrico do lote	
Registos da embalagem do lote	
Procedimentos e registos	

### **5.1.1 Gestão da Qualidade**

Durante o processo de fabrico, cabe à empresa titular da autorização, o fabricante, garantir que os medicamentos produzidos são apropriados ao consumo humano, cumprindo os requisitos estabelecidos.

A obtenção e manutenção deste padrão elevado de qualidade é da responsabilidade da gestão sénior, requerindo a colaboração de todas as partes integrantes no interior da empresa, incluindo fornecedores e distribuidores.

Para atingir este objetivos, deverá existir um sistema da garantia da qualidade elaborado exaustivamente e implementado corretamente, incorporando as BPF e, por sua vez, o controlo de qualidade.

Este processo deve ser totalmente documentado e a sua eficácia monitorizada, envolvendo pessoal competente e equipamento e instalações adequadas, verificando-se responsabilidades legais adicionais para o titular de AIM e para o pessoal qualificado.<sup>64</sup>

### **5.1.2 Pessoal**

Deverá existir pessoal qualificado suficiente de modo a levar a bom termo todas as tarefas exigidas, de modo a não existirem quebras no sistema da garantia da qualidade.

As responsabilidades individuais relativamente às tarefas exigidas a cada um, devem ser claramente compreendidas e registadas.

Todo o pessoal integrante deve ter formação contínua relativa aos princípios de BPF que os afeta, incluindo instruções de higiene.<sup>62</sup>

### **5.1.3 Instalações e equipamentos**

Relativamente às instalações e equipamentos é requerida a utilização de circuitos fechados para o processamento e transferência, resultando numa proteção de possíveis contaminações do produto.<sup>62</sup>

Verifica-se a necessidade de uma ventilação com ar filtrado em zonas de produção, onde se encontram expostos os produtos ou recipientes abertos.

A instalação de reservatórios, recipientes, tubagens e bombas deve ser efetuado de modo a poder ser feita uma rápida e eficiente limpeza e higienização.

A conceção do equipamento deve incluir o mínimo de locais para a acumulação de resíduos e proliferação bacteriana.

Deve ser evitada sempre que possível a utilização de vidros, sendo preferencial a utilização de aço inoxidável de alta qualidade, sempre que exista contacto entre as peças e o produto.<sup>65</sup>

#### **5.1.4 Documentação**

A documentação escrita e clarificada de todos os processos encontra-se inerente às BPF e aos padrões de qualidade exigidos, prevenindo erros decorrentes da comunicação oral e permitindo a rastreabilidade do histórico do lote.

Esta documentação deverá conter todo o tipo de especificações, fórmulas de fabrico, instruções, procedimentos e registos.<sup>62</sup>

#### **5.1.5 Fabrico**

Inerentes às operações de fabrico concordantes com os princípios de Boas Práticas de Laboratório, deverão estar procedimentos e instruções previamente estabelecidos.

No decorrer da produção dos medicamentos, deverá existir uma atenção redobrada na transferência de materiais através de condutas, de modo a manter a integridade dos mesmos até ao seu destino e deverá ser inspecionada a qualidade dos materiais a granel recebidos, antes de serem transferidos para o reservatório de armazenamento.

Relativamente às águas utilizadas durante o fabrico, a sua qualidade química e microbiológica deverá ser monitorizada, a fim de evitar o risco de proliferação bacteriana em todo o sistema de águas.

Quanto aos materiais susceptíveis de libertar fibras ou outros contaminantes (p.e. papelão ou madeira), estes não devem entrar nas áreas limpas e de manipulação de produtos.

Durante o enchimento, deverá ser mantida a homogeneidade de misturas e suspensões.

Em casos em que o produto final não é imediatamente embalado, o período máximo de armazenamento deverá ser cumprido e as condições deverão ser especificadas.<sup>62</sup>

#### **5.1.6 Controlo de Qualidade**

O controlo de qualidade garante que os testes necessários às BPF são efetuados, e que os produtos não são libertados sem a qualidade imposta. Estes testes deverão ser independentes e referem-se à amostragem, especificações e análise, mas também à organização e documentação, não estando confinado apenas às operações laboratoriais.<sup>62</sup>

#### **5.1.7 Subcontratação do fabrico e análise**

Sempre que exista a necessidade de uma subcontratação de fabrico, o contrato deverá ser claramente redigido e acordado, sendo estabelecidas as obrigações das partes contratante e contratado, para que não existam falhas ou um serviço de qualidade insatisfatório.

É fundamental a existência de uma especificação clara no contrato, acerca do modo como o responsável pela certificação e libertação de lotes deve desempenhar estas funções.<sup>62</sup>

#### **5.1.8 Reclamações e recolha de produtos**

No que respeita às reclamações acerca de possíveis defeitos dos produtos, estas deverão ser avaliadas e cuidadosamente tratadas de acordo com os procedimentos descritos.

Relativamente à recolha de produtos deverá ser concebido um sistema eficaz e expedito para a recolha dos produtos que apresentem defeitos, de acordo com o artigo nº 117 da Directiva 2001/83/CE.<sup>62</sup>

### **5.1.9 Auto-inspeção**

Cabe ao fabricante do produto, a realização de auto-inspeções a fim de monitorizar a conformidade com os princípios das BPF, propondo medidas de correção sempre que sejam necessárias. Estas ações devem ser conduzidas independentemente e detalhadas por pessoal competente, mantendo sempre os registos das mesmas.

Todas as partes integrantes do sistema BPF, nomeadamente o pessoal, instalações, equipamento, documentação, fabrico, controlo de qualidade, distribuição de medicamentos, reclamações, recolhas e auto-inspeção devem ser examinados periodicamente de acordo com um programa pré-estabelecido de forma a verificar a sua conformidade com os princípios da garantia da qualidade.

O fabricante também poderá contratar auditorias externas independentes a fim de pôr em prática estas ações.<sup>62</sup>

## **5.2 Gestão de Risco da Qualidade**

Encontra-se sempre associado ao processo de fabrico de medicamentos algum grau de risco, nomeadamente o risco na sua qualidade.

A implementação de uma eficaz Gestão de Risco da Qualidade poderá potenciar a qualidade de um medicamento, uma vez que existe um maior controlo e uma mais eficaz identificação de possíveis problemas de qualidade durante o seu desenvolvimento e fabrico.

A Gestão de Risco da Qualidade é um processo sistemático que avalia, controla, comunica e revê todos os riscos inerentes à qualidade de medicamentos durante todo o seu ciclo de vida, permitindo uma tomada de decisões mais eficaz e aumentando a capacidade de lidar com os potenciais riscos.

Contudo, a implementação deste sistema, não dispensa a obrigação do cumprimento com os requisitos regulamentares e não substitui a comunicação entre o fabricante e os agentes reguladores.

A Gestão de Risco da Qualidade é regida pelos seguintes princípios:

1) Avaliação do risco da qualidade deve ser baseado em conhecimento científico e estar vinculada à protecção do doente;



- 2) O nível de esforço, formalidade e documentação do processo da Gestão de Risco da Qualidade deve ser proporcional com o nível de risco;
- 3) Deve ser dinâmico, interativo e recetivo para mudar;
- 4) A capacidade para a melhoria e aperfeiçoamento contínuo devem ser incorporados no processo da Gestão de Risco da Qualidade.

No que diz respeito às orientações sobre a Gestão de Risco da Qualidade foi elaborado o documento ICH Q9 que contém as diretrizes relativas às BPF a serem seguidas neste âmbito. Este documento foi desenvolvido, no âmbito do Grupo de Trabalho de Especialistas do ICH e tem sido sujeito a consulta, pelas partes reguladoras, de acordo com o processo ICH. Foi adoptado, pelo Comité Diretivo do ICH na Etapa 4 do processo ICH, a 9 de Novembro de 2005. Na Etapa 4 do processo, a versão final foi recomendada para aprovação dos órgãos reguladores da UE, EUA e Japão, sendo publicado pela UE, em Janeiro de 2006, incluindo-se na Parte III do Volume 4 do Eudralex.<sup>62</sup>

### **5.3 Inspeções a Boas Práticas de Fabrico**

As inspeções a Boas Práticas de Fabrico são inspeções de rotina realizadas com base numa avaliação de risco do tipo de produtos fabricados nas instalações, do tipo de atividades do fabricante e do grau de conformidade com os requisitos das BPF (baseados no histórico de inspeções anteriores).

Se estes fatores de risco tiverem um parecer positivo será emitido um Certificado de BPF, com uma validade máxima de 3 anos, que garante a conformidade do fabricante com os requisitos de BPF.

Para que este certificado seja renovado, o fabricante titular da autorização deverá apresentar um requerimento dirigido ao Presidente do Conselho Diretivo do Infarmed I.P., com uma antecedência de 6 meses, anexando ao mesmo a versão atualizada do manual de Instalação Fabril (*Site Master File*).

Caso sejam identificadas não conformidades graves poderá ser suspensa a Autorização de Fabrico e o certificado de BPF, sendo emitido um relatório de Não Conformidade divulgado através de um alerta Europeu a todas as Autoridades Competentes.<sup>66</sup>

## **6 Descontinuação de medicamentos por não conformidades nas Boas Práticas de Fabrico – Caso “*Pharmaceutics International Inc.*”**

No dia 15 de Junho de 2016, a *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA), entidade reguladora do Reino Unido, na sequência de uma inspeção conjunta com a Agência FDA dos Estados Unidos no decorrer do ano transato, detetou falhas graves nos requisitos para as Boas Práticas de Fabrico (BPF), concluindo que a *Pharmaceutics International Inc.*, não cumpria as normas de conformidade com as BPF.

No decorrer deste processo, foi solicitada a avaliação do impacto destas falhas na qualidade e segurança dos medicamentos produzidos pela *Pharmaceutics International Inc.* ao Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA), tendo apresentado um parecer negativo.<sup>68</sup>

### **6.1 Processo de Inspeção e Suspensão de AIM**

A *Pharmaceutics International Inc.* (PII) é uma empresa farmacêutica fundada em 1994 e sediada em Maryland, nos EUA.

A PII está registada como detentora de AIM de quatro medicamentos autorizados na UE, incluindo o medicamento com aprovação centralizada, Ammonaps, e três medicamentos aprovados a nível nacional: Lutinus, Dutasterida Actavis e SoliCol D3.

A PII foi inpecionada em Junho de 2015 e em Setembro de 2015 pela MHRA, tendo sido detetadas falhas graves. Foi recomendada uma inspeção de acompanhamento

para que a PII implementasse as medidas corretivas e preventivas que lhe foram impostas.

Verificou-se que algumas das substâncias ativas esterilizadas e não-esterilizadas manipuladas nas instalações da *Pharmaceutics International Inc.* (PII) apresentam um risco elevado para a Saúde Pública, nomeadamente um elevado potencial teratogénico ou citotóxico.

A PII foi inpecionada em Junho de 2015 e em Setembro de 2015 pela MHRA, tendo sido detetadas várias não conformidades. Foi recomendada uma inspeção de acompanhamento para que a PII implementasse as medidas corretivas e preventivas que lhe foram impostas.

Em Fevereiro de 2016, foi então conduzida essa mesma inspeção de acompanhamento pela MHRA e a FDA, onde se conclui que essas mesmas medidas corretivas e preventivas não teriam sido implementadas, estando a PII em não conformidade com os requisitos legais relativos aos princípios das Boas Práticas de Fabrico aprovados pela lei comunitária, uma vez que estas falhas críticas permaneceram.

As falhas encontradas que foram identificadas são as seguintes:

- Medidas para minimizar o risco de contaminação cruzada entre produtos perigosos e não perigosos fabricados nas mesmas instalações, usando os mesmos equipamentos;
- Funcionamento efetivo do sistema de qualidade;
- Processos de esterilização e de despirogenização;
- Controlo das operações assépticas.

Consequentemente, a MHRA emitiu uma declaração de não-conformidade de BPF para este fabricante, recomendando uma restrição no fornecimento de medicamentos fabricados pelo mesmo na UE.

A MHRA emitiu conjuntamente um certificado de conformidade de BPF, limitada aos medicamentos confirmados pelas Autoridades Nacionais Competentes como sendo críticos para a Saúde Pública, sendo este válido até 30 de Junho de 2017.

Um medicamento pode ser considerado crítico baseado na avaliação do potencial de necessidade médica não atendida, considerando a disponibilidade de medicamentos

alternativos adequados no respetivo estado-membro e a natureza da doença a ser tratada.<sup>67,68</sup>

## **6.2 AMMONAPS**

O Ammonaps é um medicamento que apresenta como substância ativa o fenilbutirato de sódio e teve autorização centralizada pela primeira vez na UE em 1999.

A PII é o único fabricante a nível Mundial que contém o registo da AIM deste medicamento.<sup>68</sup>

### **6.2.1 Indicação terapêutica**

O Ammonaps é indicado como terapêutica complementar no tratamento crónico de distúrbios do ciclo da ureia (UCDs), onde estão envolvidas deficiências das enzimas carbamilfosfato sintetase, ornitina transcarbamilase ou argininosuccinato sintetase.

Estas deficiências podem ser completas, quando surgem no período neonatal (manifestadas nos primeiros 28 dias de vida), ou parciais, quando surgem mais tardiamente, após o primeiro mês de vida em doentes com histórico de encefalopatia hiperamonémica.<sup>69</sup>

#### *A importância clínica de Ammonaps*

Os benefícios do tratamento com o Ammonaps em doentes com perturbações do ciclo da ureia são reconhecidos, sendo este considerado um tratamento de extrema necessidade para os mesmos em conjunto com outros tratamentos.

Anteriormente a esta terapêutica, a apresentação de início neonatal de perturbações do ciclo da ureia era quase sempre fatal durante o primeiro ano de vida, mesmo quando tratada por meio de diálise peritoneal e aminoácidos essenciais ou seus análogos isentos de azoto.

Na atualidade, uma terapêutica conjunta realizada com a hemodiálise, a utilização de vias alternativas de excreção do azoto residual (fenilbutirato de sódio, benzoato de sódio e fenilacetato de sódio), uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, um suplemento de aminoácidos essenciais, a taxa de sobrevivência nos recém-

nascidos diagnosticados após o nascimento (mas dentro do primeiro mês de vida) aumentou em cerca de 80 %, sendo que a maioria dos casos fatais ocorre durante um episódio de encefalopatia hiperamonêmica aguda, concluindo-se que se o diagnóstico for efetuado precocemente e o tratamento logo iniciado, existem menores taxas de mortalidade.

Os doentes com doença de início neonatal apresentaram uma elevada incidência de atraso mental.

Em doentes que foram diagnosticados durante a gestação e tratados antes da ocorrência de um episódio de encefalopatia hiperamonêmica, a taxa de sobrevivência foi de 100 %, contudo, também apresentaram distúrbios a nível cognitivo ou outros défices neurológicos.

Nos doentes com deficiência de início tardio (incluindo indivíduos do sexo feminino heterozigóticos com deficiência de ornitina transcarbamilase), que teriam recuperado de uma encefalopatia hiperamonêmica e que teriam sido então submetidos a este tratamento juntamente com uma restrição de proteínas na dieta, a taxa de sobrevivência foi de 98 %.

A maioria dos doentes testados apresentavam um QI no limite do atraso mental. Contudo, o seu rendimento cognitivo manteve-se relativamente estável durante esta terapêutica, não sendo de prever a reversão de uma lesão neurológica pré-existente e a deterioração neurológica pode continuar em certos doentes.

O tratamento com Ammonaps pode ser necessário para toda a vida, a menos que se proceda a transplantação hepática ortotópica.<sup>69</sup>

### **6.2.2 Contextualização farmacológica**

O Ammonaps está disponível na forma de comprimidos ovais brancos (500mg), indicados para adultos e crianças que consigam engolir comprimidos, ou na forma de grânulos (940mg/g), indicados para bebés ou crianças de não conseguem engolir comprimidos e para doentes com disfagia.

A dose diária deve ser ajustada de indivíduo para indivíduo, com base na tolerância do doente às proteínas, sendo feito um controlo terapêutico através da medição dos níveis

plasmáticos de amónia, arginina, aminoácidos essenciais (especialmente aminoácidos de cadeia ramificada), carnitina, glutamina e proteínas séricas.

Deverá também ser acompanhado por uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, de um suplemento de aminoácidos essenciais e de carnitina.

A dose diária deve ser dividida em partes iguais e administrada com cada refeição, por exemplo, três vezes por dia, juntamente com um grande volume de água.

Apresenta como contra-indicações, a administração durante a gravidez, aleitamento e em reacções de hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes.<sup>69</sup>

### **6.2.3 Controlo de Qualidade no AMMONAPS**

Após a inspeção inicial da MHRA em Junho de 2015, algumas medidas foram tomadas perante as deficiências identificadas, incluindo no fabrico no Ammonaps em salas separadas. Contudo, outras falhas no sistema de qualidade foram identificadas, nomeadamente insuficiência na supervisão da qualidade, falhas na qualificação dos equipamentos e na integridade dos dados.

Perante isto, a PII apresentou detalhes das ações corretivas que foram implementadas no local de fabrico, de modo a garantir que o Ammonaps estaria a ser regido pelas normas de BPF.

Para além destas ações, outras estariam em curso de modo a melhorar os sistemas de qualidade no local de fabrico de Ammonaps, nomeadamente a assistência de especialistas externos na gestão da qualidade e um controlo reforçado da documentação para a libertação dos lotes por um técnico qualificado do EEE.

A seguinte inspeção de acompanhamento conduzida pela MHRA em Agosto de 2016, avaliou a eficácia destas medidas corretivas, concluindo que as deficiências identificadas anteriormente ainda se encontrariam presentes, tendo, contudo, reconhecido que as medidas corretivas estariam a ser postas em prática.

Perante isto, estaria prevista uma nova auditoria de acompanhamento das ações corretivas para o Ammonaps pelo *Quality Person* (QP) em Novembro de 2016, após as medidas terem sido concluídas.

A PII comprometeu-se também a apresentar um relatório intercalar para informar sobre a progressão das ações corretivas de modo a serem cumpridos os requisitos de BPF.

De um modo geral, embora algumas medidas significativas tivessem sido implementadas de modo a evitar a contaminação cruzada de Ammonaps, tendo este começado a ser fabricado numa instalação isolada e com equipamentos próprios, atualmente ainda se verificam problemas significativos no que respeita às garantias de qualidade no fabrico de Ammonaps.<sup>67,68</sup>

#### **6.2.4 Alternativas terapêuticas**

Outras opções de tratamento para além do Ammonaps, incluem o Pheburane 483 mg/g que contém fenilbutirato de sódio granulado e o Ravicti 1,1 g/ml que contém fenilbutirato de glicerol na forma líquida. Ambos com aprovação centralizada.

A disponibilidade destas alternativas é limitada e diverge entre os Estados-Membros da União Europeia.

Contudo, o Pheburane não pode ser administrado por via naso-gástrica ou por sistema de gastrectomia, não podendo ser administrado em doentes impossibilitados de deglutir.

Além disto, foi realizada uma pesquisa acerca dos dados de segurança dos titulares destas AIM's, de modo a prever potenciais riscos citotóxicos e teratogénicos, bem como efeitos adversos associados que poderiam estar associados aos processos de fabrico. Esta pesquisa revelou nove casos onde foram identificadas infeções dentro da classe de sistemas de órgãos (SOC), tendo um destes casos de SOC ocorrido a uma mãe/criança durante o período de gravidez.

Com base nos relatórios apresentados, não há provas suficientes para apoiar uma relação causal entre os casos de infeções de SOC e as questões de BPF atuais, contudo, estes casos continuarão a ser seguidos.<sup>68</sup>

### **6.2.5 Relação benefício-risco**

Como já foi referido anteriormente, os benefícios de Ammonaps na sua indicação para perturbações do ciclo da ureia estão bem estabelecidos, sendo esta a única opção de tratamento eficaz para este tipo de doentes na limitação de outras opções de tratamentos alternativos e administrados por via naso-gástrica.

Com base na natureza da doença e no facto das alternativas terapêuticas não estarem disponíveis em todos os Estados-Membros, o CHMP considera o Ammonaps como um medicamento crítico.

O perfil de segurança do Ammonaps está também bem estabelecido. Os riscos adicionais devido à não conformidade com as BPF podem potencialmente levar a contaminações cruzadas com outros fármacos produzidos no local, incluindo hormonas, citotóxicos e teratogénicos.

Embora não se verifiquem relatos de contaminação cruzada na pós-comercialização, tendo em conta a gravidade da doença e a população-alvo e também a baixa prevalência da doença, constata-se que a relação benefício-risco é positiva.

Além disto, as conclusões relativas à segurança do medicamento só conseguirão desenvolver-se após um longo período de tempo.

Reconhece-se que a alteração de local de fabrico do Ammonaps para uma área dedicada usando equipamento dedicado proporciona alguma segurança e o risco de contaminação cruzada torna-se mais baixo.

No entanto, verificam-se falhas graves no sistema de qualidade, nomeadamente na supervisão da qualidade, no local de fabrico do fármaco.

O não cumprimento das BPF apresenta um grau de risco não quantificável, o qual não pode ser detectado de um modo completamente fiável através de dados de pós-comercialização; por conseguinte, a falta de quaisquer relatos de reações adversas não pode fornecer garantias suficientes sobre a segurança dos lotes fabricados na PII.

A falha persistente e contínua no controlo de qualidade deste fabricante desde 2015 até à atualidade é, portanto, um caso de grande preocupação.

Apesar disto, como já foi referido anteriormente e tendo em conta que este medicamento é considerado crítico, visto que não se verificaram relatos de contaminação cruzada e que existiram melhorias na produção do mesmo, recomenda-



se a manutenção da terapêutica deste fármaco, quando não existe outra opção de tratamento disponível. Contudo, sempre que existir outro tratamento alternativo e adequado para o doente, o Ammonaps não deve ser utilizado.<sup>68</sup>

#### **6.2.6 Conclusões acerca da não-conformidade**

Relativamente à conformidade com as BPF para o fármaco Ammonaps da PII, conclui-se que o certificado atual encontra-se válido até à data de 30 de Junho de 2017.

Após o término desta data, o titular da AIM (PII) deverá fornecer provas que o processo de fabrico cumpre os requisitos da Directiva 2003/94 / CE (alterada), que estabelece os princípios e diretrizes das BPF, como previsto no artigo 8 (3) da Directiva 2001 / 83 / CE, visto que esta é uma condição para a autorização de comercialização.

Não obstante o acima, o CHMP emite uma declaração de não conformidade com as BPF da PII que recomenda que nos estados-membros onde o produto não é considerado crítico para a Saúde Pública, todos os lotes de Ammonaps deste fabricante devem ser recolhidos e o seu fornecimento proibido. A mesma declaração esclarece que o fabricante poderá contactar as autoridades nacionais competentes (ANC) para verificar se o fármaco é ou não considerado crítico para a Saúde Pública no seu território.<sup>68</sup>

### **6.3 LUTINUS**

O Lutinus é um comprimido vaginal contendo 100 mg de progesterona, indicado no tratamento para a infertilidade na mulher, fornecendo um suporte lúteo.

Este fármaco foi autorizado na UE através de um procedimento descentralizado, incluindo todos os 28 estados-membros, com a Suécia a atuar como estado-membro de referência.

Um segundo fabricante apresenta a AIM de comercialização de Lutinus, fornecendo atualmente todos os estados-membros da UE.

Apesar de não terem sido fornecidas informações acerca das ações corretivas, de acordo com a PII, não existe risco de contaminação cruzada de Lutinus.

De modo a apoiar esta conclusão, a PII forneceu um relatório com uma avaliação detalhada relativamente a reclamações sobre o produto durante os últimos 5 anos, não se tendo verificado qualquer reclamação no que respeita a contaminações cruzadas.

Uma avaliação detalhada relativamente a dados cumulativos de segurança do Lutinus foi também realizada até ao dia 31 de Maio de 2016, não tendo suscitado preocupações de segurança significativas relacionadas com a não-conformidade com as BPF.

No entanto, o grau de risco não pode ser detectado de forma confiável através de dados de pós-comercialização, não podendo fornecer garantias suficientes sobre a segurança dos lotes fabricados no PII.

O CHMP anotou, através da autoridade de supervisão, o não cumprimento das BPF da PII em todos os lotes de Lutinus, levando a aconselhar a recolha dos mesmos e a proibição do seu fornecimento a partir deste fabricante.

Dado que todos os Estados-Membros da UE são atualmente fornecidos com Lutinus fabricados no local de fabrico alternativo, não está prevista a falha no fornecimento deste fármaco.<sup>67,68</sup>

## **6.4 DUTASTERIDA ACTAVIS**

Dutasterida Actavis é um medicamento que apresenta como substância ativa a Dutasterida, um inibidor 5 $\alpha$ -redutase triplo., encontrando-se indicado para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata.

Este produto foi aprovado pela primeira vez na UE a 3 de junho de 2015 através de um procedimento descentralizado, com a Dinamarca a atuar como Estado-Membro de referência.

Não se verifica a existência de lotes a serem fabricados no fabricante PII, nem lançados no mercado da UE.

Todos os medicamentos Dutasterida Actavis atualmente disponíveis no mercado da UE encontram-se a ser produzidos num fabricante alternativo com a sua AIM registada.<sup>67,68</sup>

## 6.5 SOLICOL D3

SoliCol D3 20000 UI comprimidos e SoliCol D3 50000 UI comprimidos são fármacos que contêm 20000 ou 50000 UI de colecalciferol (análogo da vitamina D3) como substância ativa.

Este fármaco foi aprovado no Reino Unido através de um procedimento nacional em 18 de Dezembro de 2015.

O produto ainda não foi lançado no mercado da UE e o titular da AIM (PII) confirmou que não existem lotes comerciais do produto que foram fabricados neste fabricante. Não se verifica a existência de nenhum fabricante alternativo.

O medicamento só poderá ser comercializado, assim que sejam fornecidas provas de que a sua produção se encontre em conformidade com as normas BPF.<sup>67,68</sup>

## 6.6 Decisão Final

A 16 de Setembro de 2016, a EMA anunciou que estes 3 medicamentos fabricados pela PII e considerados como não-críticos para a Saúde Pública deixarão de estar disponíveis na UE, à excepção do Ammonaps.

Nesse momento, a PII anunciou um acordo definitivo com um consórcio de investidores, liderado pela *Signet Healthcare Partners* e incluindo a *Athyrium Capital Management*, a *Hildred Capital Partners* e a *Pharmascience Inc.*, um investimento de US \$ 93 milhões em troca de participação acionária para o refinanciamento da empresas e extinção de dívidas.<sup>70</sup>

Desde o dia 7 de Dezembro de 2016, verifica-se que o Ammonaps apresenta como titular de AIM na UE a empresa farmacêutica sueca, *Swedish Orphan Biovitrum International* (Sobi™), e como fabricante, a empresa sueca *Bioglan*. A Sobi™ terá direitos exclusivos de comercialização e distribuição do Ammonaps na UE durante 5 anos, até à data de 31 de Dezembro de 2021.<sup>71</sup>

## 7 Conclusões

Numa abordagem estritamente técnica, é permitido compreender que as atuais exigências regulamentares e a legislação farmacêutica aplicadas ao fabrico de medicamentos são indissociáveis, atuando conjunta e integralmente no estabelecimento de um sistema de comprovação de qualidade eficaz e exigente.

Adicionalmente, constata-se que cabe ao fabricante a obrigação e o dever de implementar as *guidelines* inerentes às BPF durante todo o ciclo de vida dos medicamentos, sendo da competência das autoridades reguladoras competentes supervisionar e garantir que as mesmas são implementadas.

O caso da farmacêutica norte-americana *Pharmaceutics International Inc.* não é único, verificando-se inúmeros casos semelhantes em todo o mundo. A produção de medicamentos em não conformidade com as BPF é uma problemática que apresenta consequências graves com potenciais riscos para a Saúde Pública.

Perante isto, impõe-se questionar ‘Porque razão são, neste casos, mantidos os medicamentos considerados críticos, enquanto que os medicamentos que apresentam alternativas terapêuticas são descontinuados?’, ‘Porque razão não se atribui a produção de medicamentos críticos de imediato a outro fabricante que cumpra os requisitos de qualidade?’, e ‘Porque razão as entidades reguladoras não garantem a existência de mais do que um fabricante para estes medicamentos considerados críticos?’.

Sendo estas não conformidades de BPF tão graves que determinam a descontinuação dos medicamentos com alternativas terapêuticas, deveriam igualmente determinar a descontinuação dos medicamentos críticos e ser ordenada a produção imediata num outro fabricante certificado.

Contudo, outros interesses se elevam, nomeadamente interesses económicos e financeiros. Sendo o Ammonaps, um medicamento utilizado na terapêutica de uma doença com baixa prevalência, onde se inclui uma população-alvo de número reduzido, a sua produção não é desafiante nem rentável para os demais fabricantes.

Com isto, as autoridades reguladoras deparam-se com alternativas reduzidas, optando por uma avaliação da razão benefício-risco deste medicamento. Dado que não existem relatos de efeitos adversos na pós-comercialização, e dada a gravidade da doença em causa, opta-se por continuar com a produção desta terapêutica, ainda que sem a qualidade desejada, arriscando nos efeitos adversos que poderá vir a apresentar, em detrimento de um aumento da mortalidade por falta da mesma.

Cabe então às entidades reguladoras rever as suas posições perante estas situações, passando a ter atitudes proativas, antevendo potenciais problemas inerentes à produção de medicamentos críticos por um único fabricante, garantindo nestas situações que os mesmos são produzidos por mais do que um fabricante ou garantindo que esse mesmo fabricante é facilmente encontrado, de modo a evitar riscos graves para a Saúde Pública.

Num contexto global, torna-se evidente que a melhor estratégia para garantir e salvaguardar a qualidade, segurança e eficácia na atividade farmacêutica, reside em privilegiar critérios de competência, de desenvolvimento tecnológico e de implementação de práticas eficazes de gestão e garantia da qualidade no fabrico de medicamentos.

## Referências Bibliográficas

<sup>1</sup> Farmacêuticos. [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 07 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmac\\_euticos](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmac_euticos)>.

<sup>2</sup> International-standard organisations. [em linha] European Medicines Agency, 1995-2017, atual. Abr 2017. [Consult. 07 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000227.jsp&mid=WC0b01ac05801df740](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000227.jsp&mid=WC0b01ac05801df740)>.

<sup>3</sup> Siramshetty V, Nickel J, Omieczynski C, Gohlke B, Drwal M, Preissner R. WITHDRAWN – a resource for withdrawn and discontinued drugs. Oxford University Press – Nucleic Acids Research. Nov 2016. 44: 1-6.

<sup>4</sup> Medicamentos de uso humano. [em linha]. Infarmed,, 2016, atual. 2017. [Consult. 27 Mai 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano>>.

<sup>5</sup> About us. [em linha]. European Medicines Agency, 1995-2017, atual Abr 2017. [Consult. 15 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000426.jsp&mid=WC0b01ac058001ce7d#>](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=WC0b01ac058001ce7d#>).

<sup>6</sup> About FDA. [em linha]. US. Food & Drug Administration, 2017, atual. Set 2017. [Consult. 15 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.fda.gov/AboutFDA/default.htm>>.

<sup>7</sup> O Infarmed. [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 12 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>>.

<sup>8</sup> Inspeção de medicamentos. [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 12 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-de-medicamentos>>.

<sup>9</sup> ICH Organization. [em linha] ICH, 2017. [Consult. 13 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.ich.org/about/vision.html>>.

<sup>10</sup> About. [em linha] Geneve, PIC/S, 2017. [Consult. 13 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.picscheme.org/en/about>>.

<sup>11</sup> Titulares de Autorização de introdução no mercado. [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 14 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao/inspecao-medicamentos/titulares-de-aim>>.

<sup>12</sup> Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto: Estatuto do Medicamento. D.R. I. Série. 167(30.08.2006), p. 6297-6383.

<sup>13</sup> Autorização de introdução no mercado. [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 14 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado>>.

<sup>14</sup> Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM). [em linha] Infarmed, Lisboa, 2017. [Consult. 13 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos\\_de\\_aim](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim)>.

<sup>15</sup> Renovações de AIM [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 14 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/renovacao-aim>>.

<sup>16</sup> Avaliação técnico-científica [em linha] Infarmed, Lisboa, 2016, atual. 2017. [Consult. 18 Jun 2017]. Disponível em

WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnico-cientifica>>.

<sup>17</sup> Volume 4: Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines - Introduction. [em linha]. Comissão Europeia, 2017 [Consult. 29 Ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011\\_intro\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf)>.

<sup>18</sup> Compilation of Community Procedures on inspections and exchange of information. [em linha]. EMA, 2017. [Consult. 07 Jul. 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf)>

<sup>19</sup> Directiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de Outubro de 2003: que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano. J.O.L 262 (14.10.2003), p. 22-26.

<sup>20</sup> Controlo laboratorial [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 18 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>>.

<sup>21</sup> Rede Europeia de laboratórios oficiais [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 25 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos/comprova-cao-qualidade-de-cosmeticos/rede-europeia-de-laboratorios-oficiais>>.

<sup>22</sup> Quality Management (QM) Programme. [em linha]. Estrasburgo, Council of Europe EQDM., 2017. [Consult. 30 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.edqm.eu/en/quality-management-19.html>>.

<sup>23</sup> CAP Sampling & Testing Programme. [em linha]. Estrasburgo, Council of Europe EQDM, 2017. [Consult. 30 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.edqm.eu/en/CAP-programme-613.html>>.

<sup>24</sup> MRP/DCP Post Marketing Surveillance Scheme. [em linha]. Estrasburgo, Council of Europe EQDM, 2017. [Consult. 30 Jul 2017]. Disponível em



WWW:<URL:<https://www.edqm.eu/en/Postmarketing-surveillance-scheme-686.html>>.

<sup>25</sup> Market Surveillance Studies (MSS). [em linha]. Estrasburgo, Council of Europe EQDM, 2017. [Consult. 30 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.edqm.eu/en/market-surveillance-studies-48.html>>.

<sup>26</sup> Physico-chemical and Biological PTS. [em linha]. Estrasburgo, Council of Europe EQDM, 2017. [Consult. 30 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.edqm.eu/en/Physico-chemical-bio-Proficiency-Testing-Scheme-47.html>>.

<sup>27</sup> Dale, Barrie G. – Managing Quality. 4th ed. UK: Blackwell Publishing, 2006. ISBN 0-631-23614-7.

<sup>28</sup> NP EN ISO 9000:2005. 2005, Sistemas de Gestão da Qualidade - Fundamentos e vocabulário: IPQ.

<sup>29</sup> Basu, Ron - Implementing Quality: A Practical Guide to Tools and Techniques. London: Thomson Learning, 2004. ISBN 1-84480-057-1.

<sup>30</sup> Hoyle, David - ISO 9000 Quality Systems Handbook. 5th ed. London: Butterworth-Heinemann, 2006. ISBN 0-7506-6785-0.

<sup>31</sup> Final Concept Paper Q10: Pharmaceutical Quality Systems. [em linha]. ICH, 2005. [Consult. 23 Ago. 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Concept\\_papers/Q10\\_Concept\\_Paper.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Concept_papers/Q10_Concept_Paper.pdf)>.

<sup>32</sup> Pharmaceutical Quality System Q10. [em linha]. ICH, 2008, Actual. Jun. 2008. [Consult. 23 Ago 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf)>.

<sup>33</sup> EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Volume 4 - Pharmaceutical Quality System. [em linha] European Comission, 2013 [Consult. 25 Ago 2017]. Disponível em WWW:<URL:[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf)>.

- <sup>34</sup> Supervisão do mercado [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 25 Jun 2017]. Disponível em WWW: <URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos/supervisao-do-mercado>>.
- <sup>35</sup> Inspeção [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 13 Jul 2017]. Disponível em WWW: <URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao>>.
- <sup>36</sup> Brunet, Philippe; Alberola, Clara M. - The new pharmaceutical legislation. Pharmaceutical Policy and Law: IOS Press. ISSN 1389-2827. Vol.6, nº 6 (2005), p. 33-35.
- <sup>37</sup> Sobre os alertas [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 13 Jul 2017]. Disponível em WWW: <URL: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/sobre-os-alertas>>.
- <sup>38</sup> Pharmacovigilance. [em linha]. World Health Organization. 2017. [Consult. 21 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)>.
- <sup>39</sup> DIRECTIVA 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010. [revista em linha]. Jornal Oficial da União Europeia. Estrasburgo, 2010. [Consult. 11 Jun 2017]. Disponível em WWW:URL:<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:PT:PDF>>.
- <sup>40</sup> Einarson TR. Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 1993;27:832-840.
- <sup>41</sup> Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004;329:15-19.
- <sup>42</sup> SEC (2008) 2670: Accompanying document to the proposal for a regulation and for a directive of the European Parliament and of the Council regards pharmacovigilance. [em linha]. Comissão Europeia, 2008. [Consult. 29 Jun 2017]. Disponível em WWW: <URL:[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/pharmpack\\_12\\_2008/pharmacovigilance-ia-vol1\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf)>.

<sup>43</sup> O que é o sistema nacional de farmacovigilância [em linha] Infarmed, Lisboa, atual. 2017. [Consult. 3 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/muh\\_farmacovigilancia](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia)>.

<sup>44</sup> Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA* 2004;292:2622-2631.

<sup>45</sup> Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA* 1999;281:824-829.

<sup>46</sup> Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002;287:2215-2220.

<sup>47</sup> Gomes S. Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2001;19(2).

<sup>48</sup> Vaz A. Farmacovigilância em Portugal: um projecto, uma certeza. *Mundo Médico* 1999;4:14-15.

<sup>49</sup> Infarmed. Farmacovigilância em Portugal. Lisboa, 2003.

50. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto in Legislação Farmacêutica Compilada. [em linha] Infarmed, Lisboa, 2006. [Consult. 1 Ago 2017]. Disponível em WWW:<URL:[https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/circulares/035-e\\_dl\\_176\\_2006\\_9alt.pdf](https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/circulares/035-e_dl_176_2006_9alt.pdf)>.

<sup>51</sup> Farmacoepidemiologia Xunta de Galicia - Santiago de Compostela; 1995.

<sup>52</sup> Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Data sources on drug safety evaluation: a review of recent published meta-analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:21-33.

<sup>53</sup> Theophile H, Arimone Y, Miremont-Salame G, Moore N, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. *Drug Saf* 2010;33:1045-1054.

<sup>54</sup> Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:885-890.

<sup>55</sup> Gestão de Risco dos Medicamentos [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 12 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/informacao-seguranca/gestao\\_risco\\_medicamento](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/informacao-seguranca/gestao_risco_medicamento)>.

<sup>56</sup> Relatórios periódicos de segurança – conclusões da avaliação única. [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 12 Jun 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/informacao-seguranca/relat\\_peri\\_seguranca\\_conclusoes](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/informacao-seguranca/relat_peri_seguranca_conclusoes)>.

<sup>57</sup> Medicamentos sujeitos a monitorização adicional. [em linha] Infarmed, 2016, atual. 2017. [Consult. 19 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional>>.

<sup>58</sup> Decreto-Lei nº 99/2000 de 30 de Maio: transpõe a Directiva nº 87/18/CEE do Conselho, de 18 de Dezembro de 1986, relativa à aplicação dos princípios da OCDE de boas práticas de laboratório (BPL) e o controlo da sua aplicação para os ensaios sobre as substâncias químicas, e a Directiva nº 99/11/CE, da Comissão, de 8 de Março que adapta ao progresso técnico os princípios contidos naquela Directiva. D.R. I Série-A. 125 (30.05.2000), p. 2476-2485.

<sup>59</sup> GM(D)P Harmonisation. [em linha] Geneve , PIC/S, 2017. [Consult. 24 Ago 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.picscheme.org/en/activites-gmdp-harmonisation>>.

<sup>60</sup> Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001: que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. J.O. L 131, p. 67-128.

<sup>61</sup> Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004: que altera a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. J.O. L 136 (30.04.2004), p. 34-57.

<sup>62</sup> Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials, Volume 2: Good manufacturing practices and inspection. [em linha]. OMS, 2007, [Consult. 7 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547086\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547086_eng.pdf)>.

<sup>63</sup> Directiva 2003/94/CE da Comissão de 8 de Outubro de 2003: que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano. J.O. L 262 (14.10.2003), p. 22-26.

<sup>64</sup> Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials, Volume 2: Good manufacturing practices and inspection. [em linha]. OMS, 2007, [Consult. 7 Jul 2017]. Disponível em WWW:<URL:[http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547086\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547086_eng.pdf)>.

<sup>65</sup> Decreto-lei nº 95/2000 de 23 de Maio: estabelece as regras relativas à inspecção e verificação dos princípios da OCDE de boas práticas de laboratório (BPL). D.R. I Série-A.119 (23.05.2000), p. 2286-2295.

<sup>66</sup> Wahlroos, Hannes - Control of medicines in the European Union and drug information. Pharmaceutical Policy and Law: IOS Press. ISSN 1389-2827. Vol.6, nº 6 (2005), p. 59-67.

<sup>67</sup> Circular informativa Nº 008/CD/100.20.200, Pharmaceutics International Inc. – Decisão da Comissão Europeia. [em linha] Infarmed, Lisboa, 2017 [Consult. 23 Ago 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1878988/Circular+Informativa+N.%C2%BA+007CD100.20.200+de+18012017.pdf/a44ceb7c-f750-4a57-b56d-e19ee7a90674>>.

<sup>68</sup> CHMP assessment report – Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. [em linha], European Medicines Agency, Londres, 2016 [Consult. 23 Ago 2017]. Disponível em WWW:URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Pharmaceutics\\_International-1444\\_31/WC500218053.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pharmaceutics_International-1444_31/WC500218053.pdf)>.

<sup>69</sup> Resumo das Características do Medicamento – Ammonaps. [em linha] European Medicines Agency, Londres. [Consult. 07 Ago 2017]. Disponível em

WWW:<URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000219/WC500024753.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000219/WC500024753.pdf)>.

<sup>70</sup> EMA's CHMP Recommends Ban of US CMO's Medicines. [em linha] Regulatory Affairs Professional Society. Washington D.C., 2017, [Consult. 19 Ago 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/09/16/25864/EMA-Recommends-Ban-of-US-CMO%E2%80%99s-Medicines/>>.

<sup>71</sup> Sobi and Horizon Pharma enter five-year distribution agreement for Ravicti® and Ammonaps® outside the United States. [em linha]. PR Newswire Association LLC., 2017. [Consult. 19 Ago 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.prnewswire.com/news-releases/sobi-and-horizon-pharma-enter-five-year-distribution-agreement-for-ravicti-and-ammonaps-outside-the-united-states-300374421.html>>.